

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 3

www.gynecology.su

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор

А.Д. Макацария, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Заместители главного редактора

В.О. Бицадзе (Москва), профессор, д.м.н.

И.А. Салов (Саратов), заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

Члены редакционного совета:

Р.А. Абрамян (Армения), член-корр. НАНРА, профессор, д.м.н.

Л.А. Агаркова (Томск), заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

Э.К. Айламазян (Санкт-Петербург), академик РАН, профессор

М.Д. Андреева (Краснодар), к.м.н.

А. Антсаклис (Греция), профессор

Л.А. Ашрафян (Москва), член-корр. РАН,

заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н.

В.В. Береговых (Москва), академик РАН,

профессор, д.т.н.

А.К. Бблбулян (Армения), д.м.н.

И. Блиштейн (Израиль), профессор

Б. Брэннер (Израиль), профессор

А.И. Гус (Москва), профессор, д.м.н.

К. Дадак (Австрия), профессор

Ж. Даденхаузен (Германия), профессор

Ю.З. Доброхотова (Москва), профессор, д.м.н.

З.М. Дубоссарская (Украина), профессор, д.м.н.

М.С. Зайнулина (Санкт-Петербург), профессор, д.м.н.

Д.Л. Капанадзе (Грузия), к.м.н.

Н.П. Кинтраи (Грузия), профессор, д.м.н.

П.Я. Кинтраи (Грузия), профессор, д.м.н.

А. Курьяк (Хорватия), профессор

С.А. Леваков (Москва), профессор, д.м.н.

В.И. Линников (Украина), профессор, д.м.н.

А.И. Малышкина (Иваново), д.м.н.

Л.И. Мальцева (Казань), профессор

И.О. Маринкин (Новосибирск), профессор, д.м.н.

В.Н. Николенко (Москва), профессор, д.м.н.

И.В. Понкин (Москва), профессор, д.юр.н.

К.Н. Пурандарэ (Индия), профессор, президент FIGO

В.Н. Серов (Москва), академик РАН,

почетный академик АН БР, заслуженный деятель

науки РФ, профессор, д.м.н.

Л.Г. Сичинава (Москва), заслуженный врач РФ,

профессор, д.м.н.

А.Г. Солопова (Москва), профессор, д.м.н.

А.Т. Софаров (Узбекистан), профессор

М. Станоевич (Хорватия), профессор, д.м.н.

А.Н. Стрижаков (Москва), академик РАН

С.Н. Султанов (Узбекистан), профессор, д.м.н.

Ю.Ю. Табакман (Москва), профессор, д.м.н.

Т.Ф. Татарчук (Украина), член-корр. НАМН

Украины, профессор, д.м.н.

А.М. Торчинов (Москва), профессор, д.м.н.

Д.Ю. Унгиадзе (Грузия), профессор, д.м.н.

Д.Х. Хизроева (Москва), профессор, д.м.н.

А.Г. Хомосуридзе (Грузия), академик НАН Грузии

В.Б. Цхай (Красноярск), профессор, д.м.н.

Ф.А. Червеняк (США), профессор

О.В. Шарапова (Москва), заслуженный врач РФ,

профессор, д.м.н.

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru
Журнал реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»
Включен в международную базу «EBSCO»

Издатель: ООО «ИРБИС», Член Ассоциации

Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)

Тел. (495) 649-5495, e-mail: info@irbis-1.ru

Адрес редакции: 125190, Москва,

Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

Специализированное рецензируемое издание

для специалистов здравоохранения

Тираж 10 000 экз.

Специализированный журнал для врачей «Акушерство, гинекология и репродукция»

Включен в перечень ведущих

рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 3

Содержание:

Новости 3

Оригинальные статьи

Заманская Т.А., Буштырев А.В., Буштырева И.О., Сташкевич В.В., Антимирова В.В.
Особенности маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с предлежанием и вращением плаценты 5

Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Чепанов С.В., Сельков С.А.
Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител 11

Миров А.И., Харкевич О.Н.
Эффективность метода скрининга тромбофилии у пациенток с привычной потерей беременности 20

Орлова Н.А., Ковнир С.В., Ходак Ю.А., Ползиков М.А., Воробьев И.И.
Рекомбинантный лютеинизирующий гормон человека для терапии бесплодия: получение линий-продуцентов 33

Подгорная А.В., Махмудходжаев А.Ш.
Влияние беременности на биоценоз влагалища 43

Понкин И.В., Понкина А.А.
Производство «дизайнерских эмбрионов»: правовой и биоэтический аспекты 50

Научные обзоры

Дикке Г.Б.
Мифы и факты применения магния в акушерской практике 59

Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Розанов И.А., Титова Е.К.
Актуальные вопросы современной онкогинекологии: саркомы матки 70

Радецкая Л.С., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Митрюк Д.В., Макацария Н.А.
Ведение беременности и родоразрешения у больных с синдромом Марфана 82

Клинические случаи

Воробьев А.В., Макацария А.Д.
Клинический случай тромбоза редкой локализации у онкологической пациентки с сочетанной формой тромбофилии 88

Хизроева Д.Х., Митрюк Д.В.
Применение бемипарина натрия в акушерской практике. Клинический пример 94

Репортажи

Беременность высокого риска – мнение ведущих мировых экспертов 99
XXVII Ежегодная международная конференция «Репродуктивные технологии: сегодня и завтра» 114

Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О.
Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году 116

Из истории

Логинев А.Б.
А.Я. Крассовский (1821 – 1898). К 195-летию со дня рождения 127

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская

Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова

Выпускающий редактор – М.Ю. Андрианова

Менеджер по рекламе – Ю.Д. Володина

Дизайнер – Е.В. Шибкова

Корректор – Н.И. Кононова

Интернет версия – В.Н. Костров,

Т.А. Дорошенко

Редакция не несет ответственности

за достоверность информации, опубликованной

в рекламных материалах.

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» – 42341

Информация о подписке:

тел. (495) 680-90-88, (495) 680-89-87,

e-mail: public@akc.ru

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России. Все права охраняются. Ни одна часть данной публикации не может быть воспроизведена, сохранена в поисковой системе или передана любым способом в любой форме (электронным, механическим, путем копирования, записи или иным способом) без предварительного письменного

разрешения ООО «ИРБИС» относительно преимущественных прав, только если это специально не разрешено законом.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает,

даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования.

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче.

ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникшему вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках.

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и не обязательно отражают мнение издателя.

EDITORIAL BOARD:

Chief Editor

A.D. Makatsariya, Associated Member of RAS,
prof., doctor of medical sciences

Deputy Chief Editor

V.O. Bitsadze (Moscow),
prof., doctor of medical sciences

I.A. Salov (Saratov), Honorary Doctor of RF,
prof., doctor of medical sciences

MEMBERS OF THE EDITORIAL TEAM:

R.A. Abramyan (Armenia), Associated Member
of NAS, prof., d.m.s.

L.A. Agarkova (Tomsk), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

E.K. Ailamazyan (St. Petersburg),
Academician of RAS, prof.

M.D. Andreyeva (Krasnodar), PhD

A. Antsaklis (Greece), prof.

L.A. Ashrafyan (Moscow), Associated Member
of RAS, Honorary Doctor of RF, prof., d.m.s.

V.V. Beregovih (Moscow), Academician
of RAS, prof., d.t.s.

A.K. Bibulyan (Armenia), d.m.s.

I. Blickstein (Israel), prof.

B. Brener (Israel), prof.

F.A. Chervenak (USA), prof.

K. Dadak (Austria), prof.

Yu.E. Dobrohotova (Moscow), prof., d.m.s.

Z.M. Dubossarskaya (Ukraine), prof., d.m.s.

J. Dudenhausen (Germany), prof.

A.I. Gus (Moscow), prof., d.m.s.

A.G. Homosuridze (Georgia), Academician
the NAS of Georgia

D.L. Kapanadze (Georgia), PhD

D. Kh. Khizroeva (Moscow), prof., d.m.s.

N.P. Kintraia (Georgia), prof., d.m.s.

P.Ya. Kintraia (Georgia), prof., d.m.s.

A. Kuryak (Croatia), prof.

S.A. Levakov (Moscow), prof., d.m.s.

V.I. Linnikov (Ukraine), prof., d.m.s.

L.I. Maltseva (Kazan), prof.

A.I. Malyshkina (Ivanovo), d.m.s.

I.O. Marinkin (Novosibirsk), prof., d.m.s.

V.N. Nikolenko (Moscow), prof., d.m.s.

I.V. Ponkin (Moscow), prof., LL.D.

C. N. Purandare (India), MD, PhD, prof.,
FIGO President

V.N. Serov (Moscow), Academician of RAS,

Honorary Academician of AS of RB,

Honored Scientist of RF, prof., d.m.s.

L.G. Sichinava (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

O.V. Sharapova (Moscow), Honorary Doctor of RF,
prof., d.m.s.

A.T. Sofarov (Uzbekistan), prof.

A.G. Solopova (Moscow), prof., d.m.s.

M. Stanojević (Croatia), Prof., M.D. PhD

A.N. Strizhakov (Moscow), Academician of RAS

S.N. Sultanov (Uzbekistan), prof., d.m.s.

Yu.Yu. Tabakman (Moscow), prof., d.m.s.

T.F. Tatarchuk (Ukraine), Corresponding member
of NAMSU, prof., d.m.s.

V.B. Tshay (Krasnoyarsk), prof., d.m.s.

A.M. Torchinov (Moscow), prof., d.m.s.

D. Yu. Ungiadze (Georgia), prof., d.m.s.

M.S. Zaynulina (St. Petersburg), prof., d.m.s.

The journal is included in Russian Science
Citation Index (RSCI); Journal data are published
on website of Russian General Scientific
Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific
and Technical Information of Russian Science
Academy; Journal data are annually published in
international information system of periodical and
serial publications «Ulrich's Periodicals Directory»

The journal included in EBSCO database

Journal for health care specialists

«Obstetrics, Gynecology and Reproduction»

2017 • Vol. 11 • № 3

Contents:

News	3
Original articles	
Zamanskaya T.A., Bushtyrev A.V., Bushtyreva I.O., Stashkevich V.V., Antimirova V.V. <i>The uterine and fetoplacental hemodynamics in pregnant women with placenta previa and placenta accreta</i>	5
Krivosos M.I., Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Chepanov S.V., Selkov S.A. <i>Use of intravenous immunoglobulin within the IVF/ICSI protocol in women with infertility and antiphospholipid antibodies</i>	11
Mirov A.I., Kharkevich O.N. <i>Efficacy of the method of screening for thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss</i>	20
Orlova N.A., Kovnir S.V., Khodak Yu.A., Polzikov M.A., Vorobiev I.I. <i>Recombinant human luteinizing hormone for the treatment of infertility: the generation of producer cell lines</i>	33
Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh. <i>Vaginal biocenosis in pregnant women</i>	43
Ponkin I.V., Ponkina A.A. <i>«Designer embryos»: legal and bioethical aspects</i>	50
Review articles	
Dikke G.B. <i>Use of magnesium in obstetrics: myths and facts</i>	59
Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E., Rozanov I.A., Titova E.K. <i>Current problems of modern oncogynecology: uterine sarcomas</i>	70
Radetskaya L.S., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khamani N.M., Mitryuk D.V., Makatsariya N.A. <i>The basic points of safe management of pregnancy and delivery in patients with Marfan syndrome</i>	82
Clinical cases	
Vorobiev A.V., Makatsaria A.D. <i>Rare thrombosis localization in a cancer patient with combined thrombophilia: a clinical case</i>	88
Khizroeva D.Kh., Mitryuk D.V. <i>Use of sodium bemiparin in obstetric practice. A clinical case</i>	94
Reportages	
<i>High-risk pregnancy – the opinion of the world's leading experts</i>	99
<i>XXVII Annual International Conference «Reproductive Technologies: Today and Tomorrow»</i>	114
Vorobiev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. <i>The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017</i>	116
From history	
Loginov A.B. <i>A.Ya. Krassovskiy (1821 – 1898). On the 195th anniversary of his birth</i>	127

Project-manager – E.V. Digeyskaya

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – M.Yu. Andrianova

Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova

Proofreader – N.I. Kononova

Online version – V.N. Kostrov,

T.A. Doroshenko

Publisher: IRBIS LLC, Member of Russian
Association of Science Editors
and Publishers (RASEP)
Tel. (495) 649-5495
e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:

125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
www.gynecology.su

10 000 copies ISSN 2313-7347

Specialized title for experts of public
health services.

It is registered in the state committee
of the Russia Federation on the press.

The certificate on registration
ПН № ФС77-39270

Publication of manuscripts is free for
post-graduate students.

The reprint of materials of number
without the written sanction of
editors is illegal.

Editor does not bear the responsibility
for reliability of the information which
contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessary
coincides with opinion of the authors.

Антибиотики связали с высоким риском выкидыша

Макролиды, хинолоны, тетрациклины, сульфонамиды и метронидазол связали с повышенным риском самопроизвольного аборта, то есть с потерей беременности до двадцатой недели.

Исследование было проведено в Квебеке (Канада). В группы сравнения вошли 8700 случаев самопроизвольного аборта и 87000 успешных беременностей в качестве контрольной группы. В рамках исследования изучали медицинские назначения, сделанные матерям в возрасте от 15 до 45 лет. Работа с этими данными была возможна потому, что

все пациентки были застрахованы в системе обязательного медицинского страхования, покрывающей и расходы на лекарственные средства.

Выяснилось, что антибиотики в первой половине беременности принимали примерно 16% женщин, пострадавших от выкидыша, и только 13% матерей, чья беременность завершилась родами. Антибиотик азитромицин увеличивал шанс выкидыша на 65%, кларитромицин – в два раза, норфлоксацин – в 4 раза.

Масштаб исследования и серьезность корреляций, по крайней мере, тре-

буют новых научных изысканий и определенной настороженности в назначении антибиотиков. Авторы исследования были удивлены, узнав, какому большому количеству беременных назначают такие препараты.

Тем не менее в ряде случаев этого избежать нельзя, и при бактериальной инфекции беременным все равно нужно назначать антибиотики – правда, в минимально возможных эффективных дозах.

По материалам Журнала Канадской медицинской ассоциации

Бактерии в полости рта мешают некоторым женщинам забеременеть

Ученые из университета Хельсинки (Финляндия) советуют женщинам, пытающимся забеременеть, следить за состоянием десен. Дело в том, что бактерии *Porphyromonas gingivalis*, вызывающие пародонтит, уменьшают вероятность зачатия. Вероятно, из-за заболевания десен повышается уровень воспаления в организме. А воспаление препятствует овуляции и имплантации эмбриона. Кроме того, возможно, оно влияет на выработку гормонов и увеличивает риск эндометриоза.

В исследовании приняли участие 256 здоровых женщин в возрасте от 19 до 42 лет. Участницы отказались от контрацепции, так как пытались забеременеть. Ученые оценивали состояние ротовой полости, десен и репродуктивных органов женщин. Исследователи наблюдали за участницами в течение года.

Исследование показало: женщинам, у которых в слюне были *Porphyromonas gingivalis* либо антитела, указывающие на наличие этих бактерий, удавалось забеременеть в три раза реже, чем участницам без вышеупомянутых бактерий и антител. А у участниц с бактериями и признаками болезни десен вероятность забеременеть оказалась в 4 раза ниже. Специалисты учли факторы, которые могли повлиять на результаты, такие как социально-экономический статус и общее состояние здоровья.

*По материалам Daily Mail
По материалам Reuters*

Как именно курение беременной женщины влияет на плод?

Если беременная женщина курит, химические соединения, которые содержатся в сигаретном дыме, вредят здоровью новорожденного ребенка. Всего таких соединений около семи тысяч. Команда специалистов, возглавляемая сотрудниками Эдинбургского университета (Великобритания), с помощью новой методики выяснила, что именно в этот момент происходит с плодом, в частности, с его развивающейся печенью.

Для этого ученые использовали плюрипотентные стволовые клетки, которые «перепрограммировали» в клетки печени эмбриона. Исследование также показало, что на будущих мальчиков и девочек «химический коктейль» действует по-разному.

Создав фетальные клетки печени, авторы научной работы воздействовали на них химическими веществами, которые входят в состав сигаретного дыма. Кроме того, применялись особые субстанции, о которых известно, что они циркулируют в теле плода в то время, когда будущая мать курит.

Оказалось, что вред, которые химические соединения наносят в комплексе, значительно больше, чем если бы они действовали по отдельности. У плодов мужского пола в печени начинала формироваться рубцовая ткань, а у будущих девочек нарушался клеточный метаболизм. Исследование будет продолжаться – эта научная работа только часть серии изысканий, которые должны пролить свет на механизм действия курения на развивающийся эмбрион.

По материалам Medportal.ru

Прием витамина D во время беременности может защитить ребенка от астмы

Новое исследование показало, что БАД с содержанием витамина D в период беременности могут помочь снизить вероятность развития астмы у ребенка. Это происходит за счет усиления иммунной системы, и, кроме астмы, малыш может также реже болеть ОРВИ. Научной работой занимались сотрудники Королевского колледжа Лондона (Великобритания).

Команда исследователей решила проверить, что будет, если рекомендуемую суточную дозу витамина D у беременных женщин превысить в 11 раз. В

исследовании участвовала 51 женщина со сроком беременности в 10-18 недель. Всех будущих мам случайным образом распределили в две группы, одна из которых получала небольшие дозы витамина D, а вторая – повышенные. Затем, когда дети родились, ученые взяли анализ крови из их пуповин, чтобы протестировать работу врожденного иммунитета младенцев и выявить, насколько активно у них работают Т-лимфоциты.

Выяснилось, что иммунная система тех новорожденных, чьи матери упо-

требляли повышенное количество витамина D, существенно лучше справлялась с инфекциями, и этот улучшенный иммунный ответ давал «задел на будущее», благодаря которому организмы таких детей должны были эффективнее противодействовать респираторным инфекциям, а также развитию астмы. Прямая причинно-следственная связь пока не доказана, но специалисты уже готовят соответствующее исследование.

По материалам Journal of Allergy and Clinical Immunology

Ожирение беременных опасно проблемами с мозгом у новорожденных

Ученые предупреждают: избыточная масса тела у женщин может привести к проблемам с зачатием и вынашиванием ребенка, а у самого новорожденного из-за ожирения матери могут возникнуть врожденные пороки умственного и физического развития, расщепление позвоночника и гидроцефалия, а также риск сахарного диабета. Всего этого можно избежать, если женщина будет придерживаться во время беременности правильной диеты и принимать фолиевую кислоту.

21 мая в России отметили ежегодный День борьбы с ожирением, цель которого – привлечь внимание к проблеме, которая носит уже общенациональный характер. По данным ученых Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, сегодня каждый третий житель РФ имеет проблемы с лишним весом. Таким образом, Россия входит в двадцатку стран с самым высоким уровнем заболевания. В мировом масштабе тоже все плохо: ожирение диагностируют у 13% взрослого населения земного шара, избыточную массу тела – и вовсе у 39%.

Ожирение особенно опасно для беременных или тех, кто планирует беременность. Во-первых, это риск бесплодия из-за дефицита прогестерона. Во-вторых, часто на фоне ожирения происходит нарушение гормонального фона, и это может привести к ановуляции, поэтому за несколько месяцев до беременности нужно достичь возрастной нормы веса. Также нужно учитывать соотношение окружности талии и окружности бедер – если оно больше 0,85, то это может говорить о висцеральном ожирении.

Другой важный момент – это влияние ожирения матери на здоровье будущего ребенка. Например, ожирение негативно влияет на фоллатный цикл и способствует накоплению повышенного уровня аминокислоты гомоцистеина, которая опасна невынашиванием или даже бесплодием. «Дефицит фоллатов в организме матери может спровоцировать появление дефектов нервной трубки плода, что, в свою очередь, опасно врожденными пороками развития – расщеплением позвоночника, анэнцефалией (отсутствие головного мозга), ги-

дроцефалией, задержкой умственного и физического развития, плацентарной недостаточностью», – отмечают специалисты ФИЦ питания и биотехнологии.

Во избежание подобных проблем женщинам следует принимать фолиевую кислоту еще на этапе планирования беременности. Женщинам с нормальным весом рекомендована ежедневная дозировка 800 мкг, а страдающим ожирением нужно принимать 1 мг. Исследования показывают, что прием в такой дозировке в сочетании с витаминами группы В, С и РР позволяет достичь необходимого уровня фоллатов за 4 недели. Риск развития дефектов нервной трубки в таком случае снижается на 92%.

Специалисты рекомендуют на стадии планирования беременности придерживаться низкоуглеводного рациона: овощи, курица, рыба, нежирные кисломолочные продукты и несладкие фрукты – не более двух плодов в день либо полкило ягод. Полезен цельнозерновой хлеб. В распорядке дня должны быть умеренные физические нагрузки типа скандинавской ходьбы или аквааэробики.

По материалам Riaami.ru

Большинство россиянок обращаются к гинекологу, когда тревожные симптомы «не проходят сами»

Культура профилактического посещения врача-гинеколога в России пока развита недостаточно: только треть россиянок (29%) в возрасте от 18 до 45 лет приходят на консультацию каждые полгода, как рекомендуют врачи, раз в год – 74% женщин.

При этом советам врачей чаще других следуют молодые женщины в возрасте 18–34 лет (34%), а также женщины с высоким, по их оценкам, достатком (37%). Об этом сообщает Всероссийский центр изучения общественного мнения, который оценил уровень медицинской грамотности россиянок в вопросах женского здоровья.

Согласно этим данным, количество женщин, обходящихся без профилактических консультаций, с прошлого года не изменилось (14%), а 1% опрошенных сообщили, что никогда не были на осмотре у гинеколога. Причем в качестве основных причин отказа от регулярного посещения специалиста респондентки чаще стали называть отсутствие жалоб на здоровье и наличие постоянного полового партнера, на нехватку времени стало ссылаться на 16% меньше, на дороговизну анализов и лекарств – на 9% меньше (по сравнению с прошлым годом).

При появлении тревожных симптомов болезни лишь четверть россиянок (27%) сразу же идет на прием к врачу.

Большинство женщин (59%) обращаются к врачам, если симптомы не проходят сами, а 14% – только если ситуация заметно ухудшится.

В вопросе выбора врача-гинеколога почти половина женщин (49%) предпочитает ходить к «своему врачу», но иногда могут обратиться за консультацией к другому гинекологу. Треть респонденток (32%) всегда ходит к «своему врачу». Как показал дополнительный опрос жительниц Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга, москвички чаще обращаются к «своему врачу» (33%), чем жительницы Санкт-Петербурга (27%) и Екатеринбурга (25%). За медицинской помощью россиянки предпочитают обращаться в городскую/районную поликлинику (67%), в частные консультации обращаются значительно реже (26%). При этом половина женщин (47%) ощущает нехватку квалифицированных врачей-гинекологов в своем городе/населенном пункте. Однако жительницы Москвы (51%), Екатеринбурга (56%) и Петербурга (60%) заявили, что в этих городах достаточно квалифицированных специалистов-гинекологов.

Всероссийский опрос проводился с 20 по 25 марта 2017 года среди 1200 женщин в возрасте 18–45 лет.

По материалам Riaami.ru

ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНО- И ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ И ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

Заманская Т.А.^{1,2}, Буштырев А.В.^{1,2}, Буштырева И.О.²,
Сташкевич В.В.¹, Антимирова В.В.^{1,2}

¹ ГБУ Ростовской области «Перинатальный центр», Ростов-на-Дону

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону

Резюме

Цель исследования: изучить особенности маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с аномалиями плацентации. **Материалы и методы.** Обследовано 50 беременных с нормальной плацентацией (1 группа), 50 беременных с предлежанием плаценты (2 группа) и 28 – с врастанием плаценты (3 группа). Всем беременным в 20-22, 30-32 и 35-36 недель гестации проведено ультразвуковое исследование, включавшее традиционную фетометрию и оценку анатомии плода, тщательное изучение локализации плаценты, доплерометрию маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. **Результаты.** Анализ полученных данных установил, что на всех сроках беременности у женщин с предлежанием плаценты интенсивность гемодинамики в бассейне маточных артерий была значительно выше, чем у беременных с нормальной локализацией плаценты. Кроме того, в 20-22, 30-32, 35-36 недель гестации показатели кровотока в правой маточной артерии демонстрировали достоверные отличия пациенток с врастанием плаценты от беременных с предлежанием плаценты. Пульсационный индекс правой маточной артерии при наличии врастания был достоверно ниже, чем данный показатель в остальных клинических группах. Изучение состояния фетоплацентарной гемодинамики обнаружило достоверные отличия в показателях кровотока в артерии пуповины у беременных с нормальным расположением плаценты, ее предлежанием и врастанием в 20-22 и 35-36 недель беременности. В то же время, несмотря на наличие описанных особенностей маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у пациенток с аномалиями плацентации, достоверных отличий в показателях кровотока в средней мозговой артерии плода выявлено не было ни в одном сроке беременности. **Заключение.** Как предлежание, так и врастание плаценты сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивления в бассейне обеих маточных артерий на всех этапах беременности, что проявляется достоверно более низкими значениями пульсационного индекса в данных сосудах по сравнению с аналогичными показателями при нормальном расположении плаценты.

Ключевые слова

Предлежание и врастание плаценты, маточно-плацентарный кровоток, доплерометрия маточных артерий, артерии пуповины, средняя мозговая артерия плода.

Статья поступила: 25.05.2016 г.; в доработанном виде: 13.07.2017 г.; принята к печати: 04.09.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Заманская Т.А., Буштырев А.В., Буштырева И.О., Шашкевич В.В., Антимирова В.В. Особенности маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с предлежанием и вращением плаценты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 5-10. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.005-010.

THE UTERINE AND FETOPLACENTAL HEMODYNAMICS IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTA PREVIA AND PLACENTA ACCRETA

Zamanskaya T.A.^{1,2}, Bushtyrev A.V.^{1,2}, Bushtyreva I.O.², Stashkevich V.V.¹, Antimirova V.V.^{1,2}

¹ Rostov Regional Perinatal Centre, Rostov-on-Don

² Rostov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don

Summary

*The aim of the study was to analyze the uterine and fetoplacental hemodynamics in pregnant women with placenta abnormalities. **Materials and methods.** Fifty pregnant women with normal placentation (Group 1), 50 women with placenta previa (Group 2) and 28 women with placenta accreta (Group 3) were examined in this study. The ultrasound examination included the traditional fetometry and an assessment of fetus anatomy and localization of the placenta. In addition, the Doppler ultrasound was used to examine the blood flow in the uterine arteries as well as the umbilical artery and the middle cerebral artery of the fetus. The measurements were performed on the 20-22nd, 30-32nd and 35-36th weeks of gestation. **Results.** According to the data obtained, the blood flow in the uterine arteries of patients with placenta previa was much higher as compared with women with normal placental localization. The right uterine artery blood flow indices in the placenta previa cases significantly differed from those in women with placenta accreta. The pulsatility index in the right uterine artery was significantly lower in patients with placenta accreta as compared with the two other groups. The data on fetoplacental hemodynamics indicated differences in the umbilical artery blood flow between women with placenta accreta, placenta previa and normal placental localization on the 20-22nd and 35-36th weeks of gestation. Along with the above findings in the uterine and fetoplacental hemodynamics, the parameters of blood flow in the fetal middle cerebral artery did not differ significantly between the three groups of women at any period of gestation. **Conclusion.** The conditions of placenta accreta and placenta previa are associated with a decrease in the peripheral vascular resistance in both uterine arteries during all periods of gestation. This conclusion is supported by the lower values of the pulsatility index in these blood vessels in comparison to the values in patients with normal placental localization.*

Key words

Placenta previa, placenta accreta, utero-placental blood flow, uterine artery Doppler, umbilical artery, fetal middle cerebral artery.

Received: 25.05.2016; **in the revised form:** 13.07.2017; **accepted:** 04.09.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Zamanskaya T.A., Bushtyrev A.V., Bushtyreva I.O., Stashkevich V.V., Antimirova V.V. The uterine and fetoplacental hemodynamics in pregnant women with placenta previa and placenta accreta. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 5-11 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.005-010.

Corresponding author

Address: ul. Bodraya, 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068.
E-mail: antivika22.07.91@mail.ru (Antimirova V.V.).

Введение

Своевременная антенатальная диагностика особенностей маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с предлежанием и вращением плаценты имеет чрезвычайное значение, так как неуклонный рост частоты аномалий плацентации является единой тенденцией для всех стран мира [1-4].

На сегодняшний день безопасное и экономически доступное доплерометрическое исследование является основным методом оценки состояния плацентарного кровообращения и гемодинамики плода [5-7]. Большинство исследований, посвященных доплерометрии кровотока в маточных артериях, артериях и венах плода, продемонстрировало широкие возмож-

ности данного метода в прогнозировании преэклампсии, задержки роста и анемии плода, а также других неблагоприятных перинатальных исходов [6, 8, 9]. Однако, несмотря на неуклонный рост числа инвазивных плацентаций и большое количество современных исследований, посвященных данной проблеме, работы о состоянии маточно-плацентарной гемодинамики у беременных с вращением плаценты практически отсутствуют.

Цель исследования: изучить особенности маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с аномалиями плацентации.

Материалы и методы

Обследовано 50 беременных с нормальной плацентацией (1 группа), 50 беременных с предлежанием плаценты (2 группа) и 28 – с вращением плаценты (3 группа). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и использование персональных данных.

Всем беременным в 20-22, 30-32 и 35-36 недель гестации проведено ультразвуковое исследование, включавшее традиционную фетометрию и оценку анатомии плода, тщательное изучение локализации плаценты, доплерометрию маточных артерий, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода на ультразвуковом аппарате Voluson E8 (GE HC, Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1. Достоверность различий между средними величинами для параметрических данных определяли с помощью критерия значимости Стьюдента. Рассчитывали средние значения (M) и среднюю ошибку (m), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ показателей кровотока в маточных артериях во II и III триместрах беременности у женщин с нормальным расположением плаценты (1 группа), ее предлежанием (2 группа) и вращением (3 группа).

Анализ полученных данных установил, что в 20-22 недели гестации у женщин с предлежанием плаценты интенсивность гемодинамики в бассейне маточных артерий была значительно выше, чем у беременных с нормальной локализацией плаценты. Пульсационный индекс (Pi) в правой и левой маточных артериях у пациенток 2 группы составил $1,12 \pm 0,3$ и $1,04 \pm 0,3$, соответственно, что было достоверно ниже, чем в 1 группе – $1,60 \pm 0,4$ и $1,80 \pm 0,4$. При этом обращает на себя внимание то, что наиболее высокая интенсивность кровотока регистрировалась при наличии вращающейся плаценты (3 группа): Pi в правой и левой маточных артериях у этих пациенток составил $0,90 \pm 0,3$ и $0,99 \pm 0,4$, соответственно (табл. 1).

Кроме того, зарегистрированные в 20-22 недели гестации показатели кровотока в правой маточной артерии демонстрировали достоверные отличия у пациенток с вращением от беременных с предлежанием плаценты. Pi правой маточной артерии при наличии вращающейся плаценты был достоверно ниже, чем данный показатель в остальных группах.

Поскольку микроваскулярная сеть плодовой части плаценты является единственным периферическим руслом для артерии пуповины, кривые скоростей кровотока в этом сосуде характеризуют состояние сосудистого сопротивления плаценты, играющего определяющую роль в адекватной оксигенации развивающегося плода. Изучение состояния фетоплацентарной гемодинамики обнаружило достоверные различия в показателях кровотока в артерии пуповины у беременных с нормальным расположением плаценты и ее предлежанием.

У пациенток 2 группы Pi артерии пуповины составил $1,0 \pm 0,1$, что было достоверно ниже, чем в 1 группе – $1,4 \pm 0,2$. Таким образом, интенсивность кровотока в данном сосуде в группе пациенток с предлежанием плаценты была значительно выше, чем у беременных с нормальной локализацией плаценты.

Однако в артерии пуповины плода у беременных с вращением плаценты отмечено достоверно более высокое сосудистое сопротивление, чем у обследованных с предлежанием плаценты (табл. 1). Pi артерии

Исследованные сосуды	Пульсационный индекс ($M \pm m$)		
	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 50)	3 группа (n = 28)
Правая маточная артерия	$1,60 \pm 0,4$	$1,12 \pm 0,3^*$	$0,90 \pm 0,3^{* \#}$
Левая маточная артерия	$1,8 \pm 0,4$	$1,04 \pm 0,3^*$	$0,99 \pm 0,4$
Артерия пуповины	$1,40 \pm 0,3$	$1,00 \pm 0,1^*$	$1,24 \pm 0,2^{* \#}$
Средняя мозговая артерия плода	$1,70 \pm 0,2$	$1,58 \pm 0,2$	$1,61 \pm 0,1$

Таблица 1. Показатели маточно- и фетоплацентарной гемодинамики в 20-22 недели беременности.

Примечание: $*p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с 1 группой; $\#p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению со 2 группой.

Table 1. Parameters of uterine and fetoplacental hemodynamics on 20-22 weeks of pregnancy.

Note: $*p < 0.05$ – the differences are significant compared to Group 1; $\#p < 0.05$ – the differences are significant compared to Group 2.

пуповины плода при наличии вращающегося составил $1,24 \pm 0,2$, что было достоверно выше, чем данный показатель у беременных с предлежанием плаценты – $1,00 \pm 0,1$ ($p = 0,001$).

В то же время, несмотря на наличие описанных особенностей маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с аномалиями плацентации, достоверных различий в показателях кровотока в средней мозговой артерии плода в данный отрезок времени выявлено не было: P_i средней мозговой артерии плода в 1 группе составил $1,7 \pm 0,1$, во 2 – $1,58 \pm 0,2$, в 3 – $1,61 \pm 0,1$.

В 30-32 недели гестации показатели кровотока в маточных артериях в группе пациенток с предлежанием плаценты также свидетельствовали о более высокой интенсивности маточно-плацентарной гемодинамики, чем у беременных с нормальным расположением плаценты (табл. 2): P_i в правой и левой маточных артериях у пациенток 2 группы составил $0,89 \pm 0,1$ и $0,84 \pm 0,2$, соответственно, 3 группы – $0,72 \pm 0,2$ и $0,82 \pm 0,3$, соответственно, что было достоверно ниже, чем в 1 группе обследованных – $1,00 \pm 0,2$ и $1,20 \pm 0,3$. Кроме того, и в этот период времени P_i правой маточной артерии у пациенток с вращением плаценты ($0,72 \pm 0,2$) был достоверно ниже ($p = 0,001$), чем данный показатель у беременных с предлежанием ($0,89 \pm 0,1$).

Достоверных различий в показателях кровотока в артерии пуповины и в средней мозговой артерии плода в 30-32 недели гестации у беременных с нормальным расположением плаценты, ее предлежанием и вращением обнаружено не было: P_i артерии пуповины плода у пациенток 1 группы составил $0,91 \pm 0,1$, 2 группы – $0,92 \pm 0,05$ и 3 группы – $0,89 \pm 0,1$; P_i средней мозговой артерии плода у пациенток 1 группы составил $2,12 \pm 0,1$, 2 группы – $1,80 \pm 0,1$ и 3 группы – $1,80 \pm 0,1$.

На завершающем этапе гестации (35-36 недель) в состоянии маточно-плацентарной гемодинамики беременных с предлежанием и вращением плаценты сохранялась та же тенденция – более высокая интенсивность маточно-плацентарного кровотока, чем у беременных с нормальным расположением плаценты (табл. 3): P_i в правой и левой маточных артериях у пациенток 2 группы составил $0,93 \pm 0,1$ и $0,86 \pm 0,3$, соответственно, 3 группы – $0,77 \pm 0,2$ и $0,73 \pm 0,3$, соответственно, что было достоверно ниже, чем в 1 группе обследованных – $1,10 \pm 0,2$ и $1,20 \pm 0,3$. Кроме того, в этот период времени достоверные отличия состояния маточно-плацентарной гемодинамики у беременных с вращением от пациенток с предлежанием плаценты демонстрировали показатели как в правой, так и в левой маточной артериях.

Исследованные сосуды	Пульсационный индекс ($M \pm m$)		
	1 группа ($n = 50$)	2 группа ($n = 50$)	3 группа ($n = 28$)
Правая маточная артерия	$0,94 \pm 0,2$	$0,89 \pm 0,1^*$	$0,72 \pm 0,2^{* \#}$
Левая маточная артерия	$1,12 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,2^*$	$0,82 \pm 0,3$
Артерия пуповины	$0,91 \pm 0,2$	$0,92 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,1$
Средняя мозговая артерия плода	$2,12 \pm 1,3$	$1,80 \pm 0,1$	$1,80 \pm 0,1$

Таблица 2. Показатели маточно- и фетоплацентарной гемодинамики в 30-32 недели беременности.

Примечание: $*p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с 1 группой; $\#p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению со 2 группой.

Table 2. Parameters of uterine and fetoplacental hemodynamics on 30-32 weeks of pregnancy.

Note: $*p < 0.05$ – the differences are significant compared to Group 1; $\#p < 0.05$ – the differences are significant compared to Group 2.

Исследованные сосуды	Пульсационный индекс ($M \pm m$)		
	1 группа ($n = 50$)	2 группа ($n = 50$)	3 группа ($n = 28$)
Правая маточная артерия	$1,0 \pm 0,1$	$0,93 \pm 0,1^*$	$0,77 \pm 0,2^{* \#}$
Левая маточная артерия	$0,96 \pm 0,3$	$0,86 \pm 0,3^*$	$0,73 \pm 0,2^*$
Артерия пуповины	$1,1 \pm 0,8$	$0,96 \pm 0,07^*$	$0,80 \pm 0,1\#$
Средняя мозговая артерия плода	$1,43 \pm 1,8$	$1,46 \pm 0,07$	$1,47 \pm 0,3$

Таблица 3. Показатели маточно- и фетоплацентарной гемодинамики в 35-36 недель беременности.

Примечание: $*p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с 1 группой; $\#p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению со 2 группой.

Table 3. Parameters of uterine and fetoplacental hemodynamics on 35-36 weeks of pregnancy.

Note: $*p < 0.05$ – the differences are significant compared to Group 1; $\#p < 0.05$ – the differences are significant compared to Group 2.

В 35–36 недель беременности как при предлежании, так и при вращении плаценты обнаружена более высокая интенсивность кровотока не только в маточно-плацентарном, но и в фетоплацентарном бассейне: P_i артерии пуповины у пациенток 2 группы составил $0,96 \pm 0,07$, 3 группы – $0,80 \pm 0,1$, что было достоверно ниже, чем в 1 группе обследованных – $1,1 \pm 0,2$. Таким образом, интенсивность кровотока в данном сосуде у женщин с предлежанием плаценты была значительно выше, чем у беременных с нормальной локализацией плаценты. В то же время и в этом сроке беременности никаких различий между группами в показателях кровотока в средней мозговой артерии плода обнаружено не было.

Снижение плацентарного сопротивления току крови лежит в основе механизма, обеспечивающего постоянство маточно-плацентарного кровотока при прогрессировании беременности. Во время гравидарного периода около 100 спиральных артерий связывают материнское кровообращение с мощным сосудистым бассейном плаценты – межворсинчатый пространством. Эти сосуды претерпевают важные физиологические изменения, необходимые для 10-кратного увеличения объема кровообращения, обеспечивающего метаболические потребности фетоплацентарного комплекса [10, 11].

В течение I триместра гестации происходит первая волна эндovasкулярной инвазии трофобласта в стенки спиральных артерий децидуальной оболочки, которая заканчивается на уровне соединения decidua basalis и миометрия в 15 недель беременности. В течение II триместра происходит вторая волна инвазии трофобласта в мышечный слой спиральных артерий до взаи-

модействия с концевыми отделами радиальных артерий, во время которой осуществляется замена мышечно-эластических элементов их стенок смесью фибриноида и соединительной ткани – «фибриноидный некроз стенки» [11]. В результате этого уникального процесса оболочка спиральных артерий оказывается полностью лишённой гладкомышечных элементов и становится нечувствительной к действию различных прессорных агентов.

Такая замена небольших спиральных артерий на большие сосудистые каналы преобразует маточно-плацентарное кровообращение из высокорезистентной в низкорезистентную сосудистую систему [6]. Описанные изменения находят наглядное отражение в показателях доплерометрии – широко используемого в современном акушерстве метода исследования. Снижение периферического сосудистого сопротивления в бассейне обеих маточных артерий, являющееся неотъемлемой составляющей развития беременности и сопровождающееся уменьшением значений пульсационного индекса в динамике наблюдения между II и III триместрами гестации, обнаружено нами во всех клинических группах, однако у пациенток с предлежанием и вращением плаценты данный процесс характеризовался наибольшей интенсивностью.

Заключение

Подводя итог, хотелось бы отметить, что изучаемые аномалии плацентации сопровождались более высокой интенсивностью маточно-плацентарной гемодинамики на всех этапах беременности и фетоплацентарной – на завершающем этапе.

Литература:

1. Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Панина О.Б., Андреев А.И., Барыкина О.П., Латышкевич О.А. Вращение предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление. *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 41–5.
2. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т., Прозоров В.В., Корнилова Н.К. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2003; 3: 21–5.
3. Латышкевич О.А. Вращение плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Органосохраняющие операции: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2015: 23 с.
4. Abuhamad A. Morbidly adherent placenta. *Semin Perinatol*. 2013; 37 (5): 359–64.
5. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. докт. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2006: 49 с.
6. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве: практическое пособие для врачей. М.: Реал Тайм. 2015: 77 с.
7. Трансвагинальный цветовой доплер: бесплодие, вспомогательная репродукция, акушерство [Под ред. А. Курьяка, А. Михайлова, С. Купешич]. СПб.: Петрополис. 2016: 294 с.
8. Панина О.Б. Гемодинамические особенности системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности. *Акушерство и гинекология*. 2000; 3: 17–21.
9. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 323–30.
10. Ранние сроки беременности [Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова]. М.: МИА. 2005: 448 с.
11. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе. Руководство для врачей (второе дополненное издание) [Под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой]. М.: МДВ. 2014: 336 с.

References:

1. Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Panina O.B., Andreev A.I., Barykina O.P., Latyshkevich O.A. Growth of the placenta (placenta accreta) in patients with a scar on the uterus after cesarean section. Clinical and morphological comparison [Vrastanie predlezhashchej placenty (placenta accreta) u pacientok s rubcom na matke posle kesareva secheniya. Kliniko-morfologicheskoe sopostavlenie].
2. Radzinsky V.E., Milovanov A.P., Orazmuradov A.A., Khubetsova M.T., Prozorov V.V., Kornilova N.K. Features of the placenta and the placental bed of the uterus

- with premature detachment of the normally located placenta [Osobennosti placenty i placental'nogo lozha matki pri prezhdvremennoj otslojke normal'no raspolozhennoj placenty]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003; 3: 21-5 (in Russian).
- Latyshkevich O.A. Placenta growth in patients with a scar on the uterus after cesarean section. Organ saving operations: Author's abstract [Vrastanie placenty u pacientok s rubcom na matke posle kesareva secheniya. Organosohranyayushchie operacii]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*. 2015: 23 s (in Russian).
 - Abuhamad A. Morbidly adherent placenta. *Semin Perinatol*. 2013; 37 (5): 359-64.
 - Orlov A.V. Screening markers of physiological and complicated pregnancy: Author's abstract. [Skriningovye markery fiziologicheskoy i oslozhnennoj beremennosti]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. *Rostov-na-Donu*. 2006: 49 s (in Russian).
 - Medvedev M.V. Fundamentals of dopplerography in obstetrics: a practical guide for doctors. [Osnovy dopplerografii v akusherstve: prakticheskoe posobie dlya vrachej]. *Moskva: Real Tajm*. 2015: 77 s (in Russian).
 - Transvaginal color doppler: infertility, assisted reproduction, obstetrics [Transvaginal'nyj cvetovoj doppler: besplodie, vspomogatel'naya reprodukcija, akusherstvo (Pod red. A. Kur'yaka, A. Mihajlova, S. Kupeshich)]. *SPb.: Petropolis*. 2016: 294 s (in Russian).
 - Panina O.B. Hemodynamic features of the mother-placenta-fetus system in the early stages of pregnancy [Gemodinamicheskie osobennosti sistemy mat'-placenta-plod v rannie sroki beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2000; 3: 17-21 (in Russian).
 - Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 323-30.
 - Early pregnancy [Rannie sroki beremennosti (Pod red. V.E. Radzinskogo, A.A. Orazmuradova)]. *Moskva: MIA*. 2005: 448 s (in Russian).
 - Causes and reserves of reducing maternal mortality at the present stage. Manual for Physicians (second supplemented edition) [Prichiny i rezervy snizheniya materinskoj smertnosti na sovremennoe eh tape. Rukovodstvo dlya vrachej (vtoroe dopolnennoe izdanie) (Pod red. A.P. Milovanova, I.O. Bushtyrevoj)]. *Moskva: MDV*. 2014: 336 s (in Russian).

Сведения об авторах:

Заманская Татьяна Андреевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 4 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Суворова, 119, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. Зам. главного врача по поликлинической работе ГБУ РО «ПЦ». Адрес: Бодрая ул., 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068. E-mail: tatzam60@gmail.com.

Буштырев Александр Валерьевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 4 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Суворова, 119, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. Врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ПЦ». Адрес: Бодрая ул., 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068.

Буштырева Ирина Олеговна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 4 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Суворова, 119, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. E-mail: kio4@mail.ru.

Сташкевич Валерия Вадимовна – врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ПЦ». Адрес: Бодрая ул., 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068.

Антимирова Виктория Валерьевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 4 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Адрес: ул. Суворова, 119, Ростов-на-Дону, Россия, 344022. Врач акушер-гинеколог ГБУ РО «ПЦ». Адрес: Бодрая ул., 90, Ростов-на-Дону, Россия, 344068. E-mail: antivika22.07.91@mail.ru.

About the authors:

Zamanskaya Tatyana Andreevna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology № 4, RostGMU HM of RF. Address: ul. Suvorova, 119, Rostov-on-Don, Russia, 344022. Deputy Medical Director, RRPC. Address: ul. Bodraya, 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068. E-mail: tatzam60@gmail.comr.

Bushtyrev Alexander Valerevich – post-graduate student, Department of Obstetrics and Gynaecology № 4, RostGMU HM of RF. Address: ul. Suvorova, 119, Rostov-on-Don, Russia, 344022. Obstetrician-gynecologist, RRPC. Address: ul. Bodraya, 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068.

Bushtyreva Irina Olegovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynaecology № 4, RostGMU HM of RF. Address: ul. Suvorova, 119, Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: kio4@mail.ru.

Stashkevich Valeriya Vadimovna – obstetrician-gynecologist, RRPC. Address: ul. Bodraya, 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068.

Antimirova Victoria Valeryevna – post-graduate student, Department of Obstetrics and Gynaecology № 4, RostGMU HM of RF. Address: ul. Suvorova, 119, Rostov-on-Don, Russia, 344022. Obstetrician-gynecologist, RRPC. Address: ul. Bodraya, 90, Rostov-on-Don, Russia, 344068. E-mail: antivika22.07.91@mail.ru.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В ПРОТОКОЛЕ ЭКО (ЭКО/ICSI) У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И НОСИТЕЛЬСТВОМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Кривонос М.И.¹, Зайнулина М.С.^{2,3}, Корнюшина Е.А.¹,
Чепанов С.В.¹, Сельков С.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

³ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург

Резюме

Введение. Женщины с бесплодием и циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) относятся к группе риска развития репродуктивных потерь. Возможным методом улучшения результативности протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у этих пациенток является иммуномодулирующая терапия с применением внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). **Цель** исследования: изучение эффективности применения ВВИГ у женщин с наличием АФА при проведении протокола ЭКО (ЭКО/ICSI). **Материалы и методы.** Была обследована 191 женщина: 128 женщин с циркуляцией АФА – 77 женщин получили ВВИГ в протоколе ЭКО в курсовой дозе 15 г (1 группа), 51 женщина не получала ВВИГ в протоколе ЭКО (2 группа). а также 63 женщины без АФА (3 группа), планирующих протокол ЭКО. Женщины 1 и 2 группы получали профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Из исследования исключены женщины с низким качеством эмбрионов. В исследуемых группах оценивались: частота имплантации (положительный тест на ХГЧ), частота клинической беременности (выявление плодного яйца и сердцебиения плода) и частота рождения живых детей. **Результаты.** Между группами не было выявлено различий в частоте имплантации (48,39%, 35,71% и 32%, соответственно; $p > 0,05$). Частота клинической беременности была значимо выше в 1 группе по сравнению со 2 (45,16% и 21,43%; $p < 0,05$), а в 3 группе составила 32%. Частота регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β -ХГЧ составила 93,33%, 60% и 93,75% ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, соответственно). Частота родов была сопоставима в трех группах (33,3%, 19,05% и 24%; $p > 0,05$). Среди женщин, получивших ВВИГ в протоколе ЭКО и I триместре беременности, частота родов составила 83,3% (15/18), что было на 33,3% больше ($p > 0,05$) по сравнению с женщинами, получившими ВВИГ только в протоколе ЭКО – 50% (6/12). **Заключение.** Применение иммунотерапии ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и циркуляцией АФА значимо увеличивает частоту регистрации клинической беременности, снижая процент доклинических потерь беременности, но не увеличивает частоту имплантации и частоту родов. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности применения ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) с продолжением терапии при беременности.

Ключевые слова

Внутривенный иммуноглобулин, экстракорпоральное оплодотворение, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела.

Статья поступила: 02.08.2017 г.; в доработанном виде: 29.09.2017 г.; принята к печати: 18.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Чепанов С.В., Сельков С.А. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 11-19. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019.

USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN WITHIN THE IVF/ICSI PROTOCOL IN WOMEN WITH INFERTILITY AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

Krivosos M.I.¹, Zainulina M.S.^{2,3}, Korniyushina E.A.¹, Chepanov S.V.¹, Selkov S.A.¹

¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg

³ V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg

Summary

Introduction. Women with infertility and circulating antiphospholipid antibodies (APA) may be at risk of reproductive losses. A possible way to improve their in vitro fertilization (IVF) outcomes is the immunomodulating therapy using intravenous immunoglobulin (IVIg). **Aim:** to study the efficacy of IVIg in women with APA who undergo IVF (IVF/ICSI). **Materials and methods.** One hundred twenty eight APA-positive women were enrolled: 77 women were given IVIg during the IVF procedure at a course dose of 15 g (group 1), 55 women received no IVIg (group 2) and 63 women without APA scheduled for IVF made up the control group (group 3). Women in groups 1 and 2 received prophylactic doses of low weight heparins and reduced doses of acetylsalicylic acid. Women with poor quality embryos were excluded. The implantation rate (positive serum β -HCG), the clinical pregnancy rate (gestational sac and fetal heartbeat) and the live birth rate were used as the endpoints. **Results.** There were no differences in the implantation rate between groups 1, 2 and 3 (48.39%, 35.71% and 32%, respectively; $p > 0.05$). The clinical pregnancy rate was significantly higher in group 1 than in group 2 (45.16% and 21.43%; $p < 0.05$), in group 3 that was 32%. The difference in the live birth rate was not significant (33.3%, 19.05% and 24%; $p > 0.05$). Among women who received IVIg within the IVF (IVF/ICSI) protocol and during the subsequent pregnancy (prior to 12 weeks), the live birth rate was 83.3% (15/18), which was 33.3% higher ($p > 0.05$) than for women who received IVIg only within the IVF (IVF/ICSI) – 50% (6/12). **Conclusion.** The use of IVIg in APA-positive women undergoing IVF (IVF/ICSI) significantly increases the clinical pregnancy rate, but does not increase the implantation rate and the live birth rate. Further studies are needed to evaluate the efficacy of IVIg within the IVF (IVF/ICSI) protocol and the continued therapy during pregnancy.

Key words

Intravenous immunoglobulin, in vitro fertilization, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies.

Received: 02.08.2017; **in the revised form:** 29.09.2017; **accepted:** 18.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Krivosos M.I., Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Chepanov S.V., Selkov S.A. Use of intravenous immunoglobulin within the IVF/ICSI protocol in women with infertility and antiphospholipid antibodies. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 11-19 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019.

Corresponding author

Address: Mendeleevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 199034.

E-mail: mmirashvili@yandex.ru (Krivosos M.I.).

Введение

Одним из важнейших факторов, вносящих вклад в развитие тяжелых осложнений беременности и predisposing к потере беременности, является антифосфолипидный синдром (АФС). В клинические критерии диагностики АФС входят тромбоэмболические осложнения (ТЭО) и акушерская патология: привычное невынашивание беременности (три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением хромосомной патологии, анатомических и гормональных причин), необъяснимая внутриутробная гибель морфологически нормального плода в сроках 10 недель и более, преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью [1].

Особую группу риска репродуктивных потерь представляют женщины с бесплодием, отсутствием тромботических осложнений и наличием антифосфолипидных антител (АФА). Такая совокупность клинических и лабораторных данных не позволяет установить диагноз АФС, однако ведутся поиски оптимальных методов ведения этих пациенток на этапе преодоления бесплодия и беременности.

Анализируя возможные причины необъяснимых многократных неудач имплантации при применении различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), исследователи обратили свои усилия на изучение роли АФА, исходя из теории о схожести механизмов неудач имплантации и раннего прерывания беременности с привычным невынашиванием беременности [2-5]. Доказано, что женщины с АФА после проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) имеют значимо выше риск невынашивания беременности [6, 7].

По данным литературы, АФА у женщин с многократными неудачами ЭКО выявляются от 8% до 42,1% [8-11]. Обнаружение одного или более видов АФА приводит к трехкратному увеличению риска неудач ЭКО [12]. Однако некоторые ученые отрицают эту взаимосвязь и выступают против обследования на АФА перед протоколом ЭКО и применения терапии АФС с целью улучшения исходов ЭКО [13, 14].

В течение последних лет исследователи пытаются разработать методы влияния на систему иммунитета при АФС с целью снижения репродуктивных потерь, но вопрос об иммуннокоррекции у женщин-носительниц АФА остается открытым. Поиск методов иммуномодуляции привел ученых и клиницистов к возможности применения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у пациенток с АФС. ВВИГ – полиспецифические интактные иммуноглобулины (преимущественно IgG, а также небольшое количество IgA и IgM), изготовленные из плазмы здоровых доноров, имеющие широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека в результате активации адаптивного иммунитета против часто встречающихся чужеродных антигенов, а также естественные аутоан-

титела [15]. Патогенетическое действие ВВИГ в условиях аутоиммунного процесса основано на возможности антиидиотипических антител препарата связывать и нейтрализовать патогенные антитела и препятствовать их взаимодействию с антигеном [16], а также способности воздействовать на продукцию и активность цитокинов – фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и других, увеличивать экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), интерлейкина-10 (IL-10) и транскрипционного фактора FoxP3 в Т-регуляторных клетках, что приводит к повышению их супрессорной активности [17]. На настоящий момент АФС не включен в список показаний по применению ВВИГ и находится за пределами инструкции. Однако в последнее десятилетие в различных центрах был накоплен опыт применения ВВИГ в комплексной терапии АФС при беременности, особенно в случаях АФС, рефрактерного к стандартной терапии, при катастрофическом АФС [18-21]. Применение ВВИГ у женщин с АФС на ранних сроках беременности и во II триместре приводило к снижению частоты невынашивания беременности и развития акушерских осложнений [22]. Высокая эффективность данной терапии объясняется позитивным влиянием на баланс иммунокомпетентных клеток [23, 24]. Доказан цитопротективный эффект ВВИГ в отношении клеток эндотелия, прокультивированных с сывороткой крови женщин с АФС [25].

Терапия с использованием низкомолекулярных гепаринов (НМГ), низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ВВИГ у женщин с наличием АФА увеличивала эффективность ЭКО в 2 раза по сравнению с женщинами, не имеющими АФА и получавших такую же терапию [26]. Применение ВВИГ в протоколе ЭКО у женщин с многократными неудачами ЭКО и бесплодием неясной этиологии увеличивало результативность ЭКО до 60,3% [27].

Исследования по применению ВВИГ в циклах ЭКО у женщин с АФА и неоднократными неудачами имплантации являются немногочисленными и разнородными по дизайну, что требует проведения большего числа исследований для подтверждения эффективности применения данной терапии.

Материалы и методы

На базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» обследована и включена в исследование 191 женщина на этапе планирования лечения бесплодия с применением ВРТ.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 38 лет; наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза – невынашивание беременности, многократные неудачные попытки ЭКО (3 и более), преэклампсия, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель плода; лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI); стимуляция яични-

ков в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ); согласие женщины на участие в программе исследования.

Критерии исключения: наличие острых и обострение хронических инфекций; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (почечной, печеночной недостаточности, сахарного диабета 1 и 2 типа, тяжелых заболеваний печени, свертывающей системы крови); отказ женщины от участия в программе исследования; тяжелые нарушения сперматогенеза (аспермия, азооспермия, астенотератозооспермия тяжелой степени, гипер- и гипогонадотропная недостаточность яичников).

Перед началом протокола ЭКО (ЭКО/ICSI) всем женщинам были выполнены однократно анализы на наличие в сыворотке крови волчаночного антикоагулянта (ВА), антител (IgG, IgM) к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте), антител к β_2 -гликопротеину I, к аннексину V, протромбину.

Женщин включали в исследование с первого дня комбинированной стимуляции суперовуляции в программах ЭКО (ЭКО/ICSI).

В исследование были включены 128 женщин с превышающими норму значениями АФА и 63 женщины с отсутствием АФА. Женщины с циркуляцией АФА получали профилактические дозы НМГ и низкие дозы АСК (75 мг в сутки). Все женщины с наличием АФА были разделены на 2 группы: 1 (основная) группа – 77 женщин с АФС или циркуляцией АФА, проходившие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI) и получавшие ВВИГ (Интралект, «Биотест фарма», Германия) в дополнение к низким дозам АСК и профилактическим дозам НМГ; 2 группа (сравнения) – 51 женщина с АФС или циркуляцией АФА, проходившие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI) и получавшие только низкие дозы АСК и профилактические дозы НМГ.

Контрольную группу составили 63 женщины с отсутствием АФА, проходившие лечение бесплодия с использованием методов ЭКО (ЭКО/ICSI).

Пациентки основной группы получали ВВИГ в курсовой дозе 300 мл (15 г): 3 инфузии по 100 мл (5 г) внутривенно капельно с интервалом в 5-7 дней. Лечение начинали на 1-3 день стимуляции овуляции в протоколе ЭКО с антагонистами ГнРГ, второе введение ВВИГ выполнялась на 7-9 день комбинированной стимуляции суперовуляции (100 мл), третье – на 13-15 день протокола. Все инфузии выполнялись до переноса эмбрионов (ПЭ) в полость матки.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA) и «Statistica v 10.0» (StatSoft Inc., USA). Параметры распределения признаков в выборке оценивали при помощи критерия Колмагорова-Смирнова. Для оценки межгрупповых различий при нормальном

распределении количественных данных использовали критерий Стьюдента; при распределении, отличающемся от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Статистическая обработка качественных признаков проводилась при анализе четырехпольных таблиц 2×2 с применением критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса – при абсолютной частоте признака менее 10 и двустороннего точного критерия Фишера – при частоте одного из признаков менее пяти. Гипотезу о равенстве двух значений отвергали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток всех групп составил $32,13 \pm 3,44$ лет (ДИ 95% 31,6-32,62). Все женщины были сопоставимы по возрасту, характеристике репродуктивной и менструальной функции, акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу.

В группе женщин с циркуляцией АФА 42 женщины (32,8%) имели невынашивание в анамнезе (от 1 до 3), в том числе после ЭКО (ЭКО/ICSI). У 3 женщин в анамнезе было невынашивание после 10 недель беременности, у 4 – преждевременные роды до 34 недель; 47 женщин (36,7%) имели в анамнезе 3 и более неудачных попыток (ЭКО/ICSI). Большая часть женщин 58,6% (75/128) имели первичное бесплодие. В анамнезе у женщин с АФА не было выявлено ТЭО.

Из анализа результативности были исключены 36 женщин (14 женщин из 1 группы, 9 женщин из 2 группы и 13 – из группы контроля) по причине отсутствия оплодотворения, остановки в развитии или неудовлетворительного качества эмбрионов и синдрома гиперстимуляции яичников.

Обследованные женщины в 1 и 2 группах были сопоставимы по частоте выявления различных видов АФА: антитела к кардиолипину – у 22,07% и 15,69%, антитела к фосфатидилсерину – у 11,68% и 7,8%, антитела к фосфатидилинозитолу – у 9% и 5,89%, антитела к фосфатидиловой кислоте – у 9% и 3,92%, антитела к β_2 -гликопротеину I – у 31,16% и 19,6%, антитела к аннексину V – у 11,69% и 15,69%, антитела к протромбину – у 3,89% и 9,8%, ВА – у 51,94% и 62,74%, соответственно.

По результатам определения АФА у 15 женщин был установлен диагноз АФС. В соответствии с международными критериями диагностики, в 1 группе АФС был диагностирован у 11 женщин (14,29%), во 2 группе – у 4 женщин (7,84%), но данные различия не были значимы ($p > 0,05$).

Сравнение показателей результативности протоколов ЭКО (ЭКО/ICSI) у 51 женщины с циркуляцией АФА, не получавших ВВИГ (2 группа), с группой женщин с отсутствием АФА выявило значимые различия в частоте доклинических потерь беременности – проценте регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β -ХГЧ (табл. 1). У женщин с циркуляцией АФА, не получавших ВВИГ, частота подтверждения клиниче-

Группа	n	Отн. % (абс.)	Значение статистики, уровень р (ст.св. = 1)
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на цикл)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (16)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на перенос эмбриона)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (16)	
(АФА-ВВИГ-)			
Процент регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β-ХГЧ			
Группа сравнения	15	60% (9)	р = 0,033
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	16	93,75% (15)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на цикл)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (15)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на перенос эмбрионов)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	32% (15)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота невынашивания беременности до 10 недель			
Группа сравнения (АФА+ВВИГ-)	15	46,67% (7)	р > 0,05
Группа контроля	16	25% (4)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота невынашивания после 10 недель			
Группа сравнения	15	–	
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	16	–	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота родов			
Группа сравнения	42	19,05% (8)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	24% (12)	
(АФА-ВВИГ-)			
Частота неудачных попыток ЭКО (ЭКО/ICSI)			
Группа сравнения	42	80,95% (34)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ-)			
Группа контроля	50	76% (38)	
(АФА-ВВИГ-)			

Таблица 1. Результаты программ ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФА и женщин без АФА.

Table 1. The outcomes of IVF (IVF/ICSI) programs in women with and without APA.

ской беременности по УЗИ от числа женщин с положительным анализом на β -ХГЧ была значимо ниже по сравнению с женщинами без АФА.

В данном исследовании не выявлено различий в частоте имплантации между женщинами с циркуляцией АФА, не получавшими ВВИГ, и контрольной группой женщин без АФА, о чем упоминается в международной литературе [12]. Полученный нами результат можно объяснить тем, что пациентки из 2 группы получали НМГ и низкие дозы АСК. Применение НМГ, нефракционированного гепарина и низких доз АСК ассоциировано с улучшением результативности ВРТ [4, 28]. Тем не менее, несмотря на данную терапию, у

женщин с циркуляцией АФА наблюдалась большая частота доклинических потерь беременности.

Оценка эффективности добавления ВВИГ к стандартной терапии НМГ и АСК у женщин с циркуляцией АФА в отношении результативности программ ЭКО (ЭКО/ICSI) по отношению к женщинам с АФА, сопоставимым по акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу, но получавшим только терапию НМГ и АСК, продемонстрировала значимые различия в частоте клинической беременности и проценте доклинических потерь беременности (табл. 2).

Частота клинической беременности была выше на 18% (на цикл) и на 22% (на ПЭ) у женщин, получавших

Группа	n	Отн.% (абс.)	Значение статистики, уровень р (ст.св. = 1)
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на цикл)			
Основная группа	63	47,62% (30)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота регистрации положительного анализа на β-ХГЧ (на перенос эмбриона)			
Основная группа	62	48,39% (30)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	35,71% (15)	
(АФА+ВВИГ-)			
Процент регистрации клинической беременности от числа женщин с положительным результатом анализа на β-ХГЧ			
Основная группа	30	93,33% (28)	р = 0,019
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	15	60% (9)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на цикл)			
Основная группа	63	44,44% (28)	р = 0,025
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота клинической беременности (на перенос эмбрионов)			
Основная группа	62	45,16% (28)	р = 0,021
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	21,43% (9)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота невынашивания беременности до 10 недель			
Основная группа	30	26,67% (8)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	15	46,67% (7)	
(АФА+ВВИГ-)			

Таблица 2. Результаты программ ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФА, получавших и не получавших ВВИГ.

Table 2. The outcomes of IVF (IVF/ICSI) programs in women with APA treated or non-treated with IVIG.

Группа	п	Отн. % (абс.)	Значение статистики, уровень р (ст.св. = 1)
Частота невынашивания после 10 недель			
Основная группа	30	3,33% (1)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	15	–	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота родов			
Основная группа	63	33,33% (21)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	19,05% (8)	
(АФА+ВВИГ-)			
Частота неудачных попыток ЭКО (ЭКО/ICSI)			
Основная группа	63	66,67% (42)	р > 0,05
(АФА+ВВИГ+)			
Группа сравнения	42	80,95% (34)	
(АФА+ВВИГ-)			

Таблица 2 (продолжение). Результаты программ ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с АФА, получавших и не получавших ВВИГ.

Table 2 (continuation). The outcomes of IVF (IVF/ICSI) programs in women with APA treated or non-treated with IVIG.

ВВИГ, по сравнению с женщинами, получившими только терапию НМГ и АСК – 37,66% и 19,61% ($p = 0,025$ на цикл), 42,65% и 20,41% ($p = 0,012$ на ПЭ).

Частота регистрации клинической беременности у пациенток с положительным β -ХГЧ, была значимо выше в группе женщин с АФА, получавших ВВИГ, по сравнению с женщинами с АФА без применения ВВИГ ($90,62 \pm 62,5\%$; $p = 0,019$), что говорит об уменьшении доклинических потерь беременности при применении ВВИГ.

Частота невынашивания беременности до 10 недель была на 20% ниже у женщин 1 группы, получавших ВВИГ, по сравнению со 2 группой, однако не была статистически значима. Частота родов была выше в 1 группе на 14% в сопоставлении со 2 группой, однако различия были также статистически незначимы.

Отсутствие различий в частоте невынашивания и частоте родов может быть объяснено тем, что большая часть женщин из 1 группы получали ВВИГ только в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI). В большинстве исследований, посвященных применению ВВИГ у женщин с бесплодием, введение иммуноглобулинов продолжалось после окончания протокола ЭКО [27, 29, 30]. В

нашем исследовании среди женщин, получивших ВВИГ в протоколе ЭКО, продолжили его применение в I триместре беременности 18 женщин. Второй курс ВВИГ начинался при регистрации плодного яйца по данным УЗИ и проводился в курсовой дозе 300 мл (15 г): по 100 мл (5 г) внутривенно капельно 1 раз в 5-7 дней трижды. Среди женщин, получивших ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) и I триместре беременности, частота родов составила 83,3% (15/18), что было на 33,3% больше ($p > 0,05$) по сравнению с женщинами, получившими ВВИГ только в протоколе ЭКО – 50% (6/12).

Заключение

Применение иммунотерапии ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) у женщин с бесплодием и циркуляцией АФА значимо увеличивает частоту регистрации клинической беременности, снижая процент доклинических потерь беременности, но не увеличивает частоту имплантации и частоту родов. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эффективности применения ВВИГ в протоколе ЭКО (ЭКО/ICSI) с продолжением терапии при беременности.

Литература:

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4 (2): 295-306.
- Agenor A., Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Womens Health (Lond).* 2015; 11 (4): 527-41.
- Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol.* 2002; 48 (5): 323-8.
- Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L. et al. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1994; 31: 65-8.
- Cervera R., Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (4): 359-66.

6. Zou S.H., Yang Z.Z., Zhang P. et al. Autoimmune disorders affect the in vitro fertilization outcome in infertile women. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14 (4): 343-6.
7. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T. et al. Impact of Anticardiolipin Antibody on the Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (6): 504-9.
8. Машкова Т.Я. Тромбофилии и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 17-21.
9. Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10.
10. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108: 457-65.
11. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010; 93 (7): 2441-3.
12. Nisio M. Di., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118 (10): 2670-8.
13. Hornstein M.D., Davis O. K., Massey J.B. et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2): 330-3.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S172-3.
15. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273-81.
16. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107 (4): 387-93.
17. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007; 179 (8): 5571-5.
18. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013; 22 (1): 6-17.
19. Ruffatti A., Favaro M., Brucato A. et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016; 115: 14-9.
20. Tenti S., Chelieschi S., Guidelli G.M. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (3): 226-35.
21. Watanabe N., Yamaguchi K., Motomura K. et al. Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (2): 299-300.
22. Сельков С.А., Зайнулина М.С., Чугунова А.А. и др. Клинико-иммунологическое обоснование использования иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении антифосфолипидного синдрома при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; LXI (2): 5-11.
23. Чугунова А.А., Зайнулина М.С., Селютин А.В., Сельков С.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на клинико-лабораторные показатели беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; LX (3): 152-60.
24. Чугунова А.А., Зайнулина М.С. Содержание основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток у беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом при лечении препаратами иммуноглобулинов. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 30-5.
25. Чепанов С.В., Соколов Д.И., Шляхтенко Т.Н. и др. Экспериментальное обоснование эндотелиопротективного эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения при акушерской патологии. *Акушерство и гинекология*. 2016; 5: 82-9.
26. Sher G., Zouves C., Feinman M. et al. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 39 (6): 391-4.
27. Virro M.R., Winger E.E., Reed J.L. Intravenous Immunoglobulin for Repeated IVF Failure and Unexplained Infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68 (3): 218-25.
28. Sher G., Feinman M., Zouves C. et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*. 1994; 9 (12): 2278-83.
29. Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68 (1): 75-84.
30. Coulam C.B., Goodman C. Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early Pregnancy*. 2000; 4 (2): 90-8.
7. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T. et al. Impact of Anticardiolipin Antibody on the Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (6): 504-9.
8. Mashkova T.Ya. Thrombophilia and failure of IVF [Тромбофилия и неудачи ЭКО]. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 17-21 (in Russian).
9. Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10 (in Russian).
10. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108: 457-65.
11. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010; 93 (7): 2441-3.
12. Nisio M. Di., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118 (10): 2670-8.
13. Hornstein M.D., Davis O. K., Massey J.B. et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2): 330-3.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S172-3.
15. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения [Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения]. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273-81 (in Russian).
16. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107 (4): 387-93.
17. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007; 179 (8): 5571-5.

References:

1. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295-306.
2. Agenor A., Bhattacharya S. Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management. *Women's Health (Lond)*. 2015; 11 (4): 527-41.
3. Coulam C.B., Roussev R. Chemical pregnancies: immunologic and ultrasonographic studies. *Am J Reprod Immunol*. 2002; 48 (5): 323-8.
4. Birkenfeld A., Mukaida T., Minichiello L. et al. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol*. 1994; 31: 65-8.
5. Cervera R., Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2008; 14 (4): 359-66.
6. Zou S.H., Yang Z.Z., Zhang P. et al. Autoimmune disorders affect the in vitro fertilization outcome in infertile women. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2008; 14 (4): 343-6.
7. Zhong Y.P., Ying Y., Wu H.T. et al. Impact of Anticardiolipin Antibody on the Outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66 (6): 504-9.
8. Mashkova T.Ya. Thrombophilia and failure of IVF [Тромбофилия и неудачи ЭКО]. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 17-21 (in Russian).
9. Стулева Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.Я., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (3): 6-10 (in Russian).
10. Sanmarco M., Bardin N., Camoin L. et al. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization. *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1108: 457-65.
11. Sauer R., Roussev R., Jeyendran R. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010; 93 (7): 2441-3.
12. Nisio M. Di., Rutjes A.W.S., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118 (10): 2670-8.
13. Hornstein M.D., Davis O. K., Massey J.B. et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000; 73 (2): 330-3.
14. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S172-3.
15. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения [Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения]. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273-81 (in Russian).
16. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology*. 2002; 107 (4): 387-93.
17. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol*. 2007; 179 (8): 5571-5.

18. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus*. 2013; 22 (1): 6-17.
19. Ruffatti A., Favaro M., Brucato A. et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016; 115: 14-9.
20. Tenti S., Cheleschi S., Guidelli G.M. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016; 15 (3): 226-35.
21. Watanabe N., Yamaguchi K., Motomura K. et al. Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (2): 299-300.
22. Selkov S.A., Zainulina M.S., Chugunova A.A. et al. Clinical and immunological substantiation of the use of immunoglobulins for intravenous administration in the treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy [Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie ispol'zovaniya immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v lechenii antifosfolipidnogo sindroma pri beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2012; LXI (2): 5-11 (in Russian).
23. Chugunova A.A., Zainulina M.S., Selyutin A.V., Selkov S.A. Influence of immunomodulating therapy on clinico-laboratory indicators of pregnant women with miscarriages and antiphospholipid syndrome [Vliyaniye immunomoduliruyushchej terapii na kliniko-laboratornye pokazateli beremennyh s nevynashivaniem i antifosfolipidnym sindromom]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2011; LX (3): 152-60 (in Russian).
24. Chugunova A.A., Zainulina M.S. The content of the main subpopulations of immunocompetent cells in pregnant women with miscarriages and antiphospholipid syndrome in the treatment of immunoglobulin preparations [Soderzhanie osnovnykh subpopulyacij immunokompetentnykh kletok u beremennyh s nevynashivaniem i antifosfolipidnym sindromom pri lechenii preparatami immunoglobulinov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 30-5 (in Russian).
25. Chepanov S.V., Sokolov D.I., Shlyakhtenko T.N. et al. Experimental substantiation of endothelioprotective effect of immunoglobulins for intravenous administration in obstetric pathology [Eksperimental'noe obosnovanie ehndotelioprotektivnogo effekta immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya pri akusherskoj patologii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5: 82-9 (in Russian).
26. Sher G., Zouves C., Feinman M. et al. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 39 (6): 391-4.
27. Virro M.R., Winger E.E., Reed J.L. Intravenous Immunoglobulin for Repeated IVF Failure and Unexplained Infertility. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68 (3): 218-25.
28. Sher G., Feinman M., Zouves C. et al. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*. 1994; 9 (12): 2278-83.
29. Moraru M., Carbone J., Alecsandru D. et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol*. 2012; 68 (1): 75-84.
30. Coulam C.B., Goodman C. Increased pregnancy rates after IVF/ET with intravenous immunoglobulin treatment in women with elevated circulating C56+ cells. *Early Pregnancy*. 2000; 4 (2): 90-8.

Сведения об авторах:

Кривонос Марина Ивановна – аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Зайнулина Марина Сабировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева». Адрес: ул. Маяковского, 5, Санкт-Петербург, Россия, 192014. E-mail: zainulina@yandex.ru.

Корнюшина Екатерина Амировна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: hapacheva@yandex.ru.

Чепанов Сергей Владимирович – врач клинической лабораторной диагностики отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: chepanovsv@gmail.com.

Сельков Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Адрес: Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, Россия, 190034. E-mail: selkovsa@mail.ru.

About the authors:

Krivos Marina Ivanovna – post-graduate student, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: mmirashvili@yandex.ru.

Zainulina Marina Sabirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, I.P. Pavlov FSPb SMU HM of RF. Address: ul. L'va Tolstogo, 6/8, Saint Petersburg, Russia, 197022. Physician-in-Chief, V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6. Address: ul. Mayakovskogo, 5, Saint Petersburg, Russia, 192014. E-mail: zainulina@yandex.ru.

Kornyushina Ekaterina Amirovna – PhD, Senior Researcher, Department of Pregnancy Pathology, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: hapacheva@yandex.ru.

Chepanov Sergey Vladimirovich – doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Department of Immunology and Intercellular Interactions, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: chepanovsv@gmail.com.

Selkov Sergey Alekseevich – MD, Professor, Honored Scientist of RF, Head of Department of Immunology and Intercellular Interactions, RI of OGR n.a. D.O. Ott. Address: Mendelevskaya liniya, 3, Saint Petersburg, Russia, 190034. E-mail: selkovsa@mail.ru.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА СКРИНИНГА ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Миров А.И.^{1,2}, Харкевич О.Н.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань

² ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 8», Рязань

Резюме

Известно, что тромбофилии могут играть существенную роль в патогенезе спонтанной потери беременности. Однако углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим и не может применяться рутинно. Поэтому целью настоящего исследования явилась разработка метода скрининга тромбофилий у женщин с привычной потерей беременности и оценка его эффективности. Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено общее, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 103 пациенток со спонтанной потерей беременности в анамнезе и 33 женщин контрольной группы, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений. Диагностика тромбофилий и оценка состояния системы гемостаза выполнена всем пациенткам на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам. Статистическая обработка результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Результаты. Детальная оценка анамнеза, медицинской документации, их сопоставление с результатами клинического, инструментального и лабораторного обследования позволили определить 10 основных критериев (маркеров) вероятного наличия тромбофилий. В их число вошли особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. Разработанные маркеры составили основу метода скрининга, в котором каждый из маркеров оценивается величиной в 1 балл. Анализ результатов суммарной оценки скрининга позволил разработать матрицу вероятного риска наличия тромбофилий. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволил в 2,6 раза (на 53,4%) повысить эффективность лабораторной диагностики тромбофилий при привычной потере беременности. Заключение. Разработанный метод скрининга тромбофилий отличается тем, что проводится до их лабораторной диагностики на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат. Показатель прироста выявления тромбофилий составляет 160% при использовании данного метода.

Ключевые слова

Тромбофилия, беременность, спонтанная потеря беременности, привычная потеря беременности (рецидивирующая потеря беременности), маркеры тромбофилии, скрининг тромбофилии.

Статья поступила: 25.08.2017 г.; в доработанном виде: 15.09.2017 г.; принята к печати: 02.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миров А.И., Харкевич О.Н. Эффективность метода скрининга тромбофилии у пациенток с привычной потерей беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 20-32. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.020-032.

EFFICACY OF THE METHOD OF SCREENING FOR THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

Mirov A.I.^{1,2}, Kharkevich O.N.^{1,2}

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Health Ministry of Russian Federation, Ryazan

² City Clinical Hospital № 8, Ryazan

Summary

*Thrombophilia is known for its role in the pathogenesis of spontaneous loss of pregnancy. However, in-depth hemostasis tests are costly, and cannot be routinely used. Therefore, the aim of this study was to develop a method adjustable to screening for thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss and also to evaluate its efficacy. **Materials and methods.** A comprehensive examination – clinical, laboratory and instrumental – was performed in 103 women with spontaneous pregnancy loss in the past and 33 women (control) with two or more spontaneous deliveries without significant complications. Diagnosis of thrombophilia was made on the basis of full scale hemostasis tests performed for all patients. The tests included measurements and analyses of 30 standard parameters of hemostasis. Statistical processing of the results was carried out using parametric and nonparametric methods. **Results.** A thorough assessment of medical history and medical records together with the current results of clinical, instrumental and laboratory examination allowed us to determine 10 major criteria (markers) for predicting the presence of thrombophilia. These included certain details of medical history, as well as the family and obstetric-gynecological background. The developed markers laid the groundwork for the proposed screening method, where each of the markers gave 1 point to the total score. As part of the screening data analysis, we developed a matrix for the probable risk of having thrombophilia. Selection of patients with a total screening score of 3 or more points allowed increasing 2.6-fold (by 53.4%) the efficacy of laboratory diagnosis of thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. **Conclusion.** The novelty of the proposed screening method is that the analysis begins at the stage of pregnancy planning and it precedes the laboratory tests; the approach does not require additional expenses. According to our estimate, the use of this method increased the rate of thrombophilia detection by 160%.*

Key words

Thrombophilia, pregnancy, spontaneous pregnancy loss, recurrent pregnancy loss, thrombophilia markers, screening for thrombophilia.

Received: 25.08.2017; **in the revised form:** 15.09.2017; **accepted:** 02.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Mirov A.I., Kharkevich O.N. Efficacy of the method of screening for thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 20-32 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.020-032.

Corresponding author

Address: ul. Vysokovol'naya, 9, Ryazan, Russia, 390026.

E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru (Kharkevich O.N.).

Введение

Частота привычной потери беременности составляет от 5% до 20% в структуре репродуктивных потерь [1-3]. Основными причинами невынашивания беременности являются инфекции, нейроэндокринные и

гемоциркуляторные нарушения, если генетические и анатомические причины исключены [1, 3-5].

Результатами современных научных исследований подтверждена важная роль тромбофилий в патогенезе привычной потери беременности [6-10]. По

мнению ряда ученых, сегодня накоплены значительные научные знания, позволяющие выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [4, 6, 11-13]. Многократные неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) также ассоциируются с высокой частотой тромбофилических состояний [14]. Так, исследования, проведенные Бицадзе и др. (2014), выявили тромбофилии у 90% пациенток с неудачными попытками ЭКО [15].

Тромбофилические состояния, которые могут быть существенными в патогенезе репродуктивных потерь, представлены в **таблице 1**. К ним относятся: мутации – фактора V (Leiden) – G1691A, протромбина – G20210A, ингибитора активатора плазминогена SERPINE-1 (PAI-1); антифосфолипидный синдром (АФС); гипергомоцистеинемия; дефицит природных антикоагулянтов – протеина С (PC), протеина S (PS) и антитромбина III (AT-III); повышенная активность фактора Виллебранда (более 150%) и другие [1, 4-6, 8, 9, 11, 12, 16-19].

В тоже время углубленное исследование гемостаза является дорогостоящим и не может применяться рутинно. Разработка и внедрение эффективного скрининга на тромбофилии у акушерских пациенток будет

способствовать своевременной диагностике и коррекции тромбофилий, а также снижению репродуктивных потерь и улучшению демографической ситуации в целом.

Цель настоящего исследования – разработка и оценка эффективности метода скрининга тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено общее, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 103 пациенток со спонтанной потерей беременности в анамнезе и 33 женщин контрольной группы. Все женщины обследованы на базе ГБУ РО «ГКБ № 8» и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Распределение женщин по группам исследования представлено в **таблице 2**. Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп представлены в **таблице 3**.

Основную группу составили 57 пациенток с привычной потерей беременности, у которых имелись 2 и более самопроизвольных выкидыша или неразвивающиеся беременности в анамнезе. Из них в подгруппу 1А включены 30 женщин, у которых риск наличия

Тромбофилические состояния	Патогенез
Мутация гена фактора V (Leiden) G1691A	Нарушение инактивации FVa, FVIIIa
Мутация гена протромбина G20210A	Увеличение генерации протромбина и образования тромбина
Мутация гена ингибитора активатора плазминогена SERPINE (PAI) 1	Снижение образования плазмينا из плазминогена, нарушение фибринолиза
АФС	Разрушение фосфолипидов клеточных мембран, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция
Гипергомоцистеинемия	Повреждение эндотелия сосудов, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляция
Дефицит PC и PS	Нарушение инактивации FVa, FVIIIa
Дефицит AT-III	Нарушение инактивации тромбина, FIXa и FXa
Гиперактивация фактора Виллебранда (более 150%)	Повышение агрегации тромбоцитов в кровеносном русле

Таблица 1. Тромбофилические состояния, которые могут быть существенными в патогенезе спонтанной потери беременности.

Table 1. Thrombophilia associated conditions that may be significant in the pathogenesis of spontaneous pregnancy loss.

Группы исследования	Критерий распределения женщин по группам	Число женщин
Основная (группа 1): подгруппа 1А подгруппа 1Б	Привычная потеря беременности	57 30 27
Сравнения (группа 2)	Однократная потеря беременности	46
Контроль	Не менее двух самостоятельных родов, отсутствие репродуктивных потерь	33

Таблица 2. Распределение женщин по группам исследования.

Table 2. Composition of the study groups.

Критерии	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 46)	Контроль (n = 33)
Критерии включения в группы	Два и более спонтанных аборта или замершие беременности.	Однократная потеря беременности.	Двое и более самостоятельных родов в анамнезе без существенных осложнений.
	Отсутствие ВПР плода подтверждено УЗИ и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). Отсутствие клинически значимой экстрагенитальной патологии и эктопической беременности в анамнезе.		
Критерии исключения из групп	Наличие акушерских и экстрагенитальных причин невынашивания, в том числе ИЦН, эндокринных нарушений и инфекционной патологии.		Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.
	Наличие аномалий развития плода (эмбриона) в анамнезе. Клинически значимые гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Повышенная концентрация в крови белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ревмофактор, церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген). Эктопическая беременность в анамнезе.		

Таблица 3. Критерии включения пациенток в группы и исключения из групп.

Table 3. Inclusion and exclusion criteria for participating in the study.

тромбофилии при оценке методом скрининга был средним и выше. Подгруппу 1Б составили 27 женщин, у которых метод скрининга тромбофилий применялся ретроспективно, после их лабораторной диагностики. В группу сравнения включены 46 пациенток с однократным самопроизвольным выкидышем или замершей беременностью в анамнезе. У пациенток обеих групп были исключены акушерские и экстрагенитальные причины потери беременности, в том числе истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), эндокринные нарушения и инфекционная патология. Отсутствие врожденных пороков развития (ВПР) плода было подтверждено ультразвуковым исследованием (УЗИ) и биохимическим скринингом или генетическим исследованием тканей плода (эмбриона). Контрольную группу составили женщины без отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза и

экстрагенитальной патологии, которые дважды выносили беременность и родили самостоятельно без существенных осложнений.

Эктопическая беременность в анамнезе, а также наличие клинически значимых гинекологических и экстрагенитальных заболеваний являлись общими критериями исключения из групп исследования. Также было исключено повышение концентрации в крови белков острой фазы воспаления согласно следующим критериям: С-реактивный белок (СРБ) – менее 8 мг/л, антистрептолизин-О (АСЛ-О) – менее 250 ЕД/мл, ревматоидный фактор (РФ) – менее 18 ЕД/мл, церулоплазмин – не более 0,3 г/л, гаптоглобин – не более 1,2 г/л, фибриноген – не более 4,2 г/л.

Возраст, антропометрические данные и индекс массы тела (ИМТ) у обследованных женщин представлены в **таблице 4**.

Показатели	Группы исследования		
	Группа 1 (n = 57)	Группа 2 (n = 46)	Контроль (n = 33)
Возраст (лет) разброс (min–max)	30,2 ± 0,91 (22–39)	26,9 ± 0,47*# (20–33)	30,2 ± 0,85 (23–38)
Рост (см) разброс (min–max)	165,0 ± 1,2 (147–176)	166,0 ± 0,9 (156–177)	165,0 ± 0,9 (152–174)
Масса тела (кг) разброс (min–max)	61,5 ± 1,95 (38–94)	62,6 ± 1,49 (46–93)	63,1 ± 1,66 (50–95)
ИМТ (кг/м²) разброс (min–max)	22,9 ± 0,62 (19,5–33,0)	22,8 ± 0,52 (18,9–32,9)	23,1 ± 0,58 (19,5–33,7)

Таблица 4. Возраст и антропометрические данные обследованных женщин (M ± m).

Примечание: * $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с группой 1 (критерий Стьюдента).

Table 4. The age and the anthropometric data of the examined women (M ± m).

Note: * $p < 0.05$ – the differences are significant compared to the control; # $p < 0.05$ – the differences are significant compared to group 1 (Student's criterion).

Возраст пациенток основной и контрольной групп существенно не различался и составил, соответственно, $30,2 \pm 0,91$ лет и $30,2 \pm 0,85$ лет ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). В группе сравнения он был достоверно меньше – $26,9 \pm 0,47$ лет ($p_{t\text{-test}} < 0,05$), что связано с паритетом беременностей по критерию включения. Антропометрические показатели и ИМТ не имели значительных различий между группами ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). Сравнительная характеристика паритета беременностей представлена в **таблице 5**.

Средний показатель паритета беременностей у женщин подгруппы 1А составил $2,4 \pm 0,16$, что не имело достоверных различий с контролем – $2,3 \pm 0,09$ ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). В группе 1 и подгруппе 1Б он был существенно выше контрольных значений – $2,9 \pm 0,14$ и $3,4 \pm 0,23$, соответственно ($p_{t\text{-test}} < 0,01$). В группе 2 показатель паритета составил $1,2 \pm 0,06$, что было

значительно меньше, чем в контрольной группе ($p_{t\text{-test}} < 0,01$). Репродуктивные потери имелись у всех женщин в группах 1 и 2, в контроле они отсутствовали ($p_{\chi^2} < 0,05$). Беременности, которые завершились без репродуктивных потерь, зарегистрированы у 5 (18,5%) пациенток в подгруппе 1Б и у 9 (19,6%) в группе 2, что было существенно меньше ($p_{\chi^2} < 0,05$) контрольных значений – 33 (100%). Характеристика исходов беременности у обследованных женщин представлена в **таблице 6**.

Однократные потери беременности были у всех 46 (100%) пациенток группы 2. Многократные потери беременности имелись у всех (100%) пациенток подгрупп 1А и 1Б. Из них 2 потери беременности в анамнезе зарегистрированы у 22 (73,3%) пациенток в подгруппе 1А и у 10 (37,1%) в подгруппе 1Б, 3 потери беременности – у 5 (16,7%) и 7 (25,9%) из них, 4 –

Группы исследования	Показатель паритета ($M \pm m$)	Количество женщин с наличием и отсутствием репродуктивных потерь n (%)	
		Наличие	Отсутствие
Группа 1:	$2,9 \pm 0,14$ (p_K, p_2)	57 (100)*	5 (8,8%)
– подгруппа 1А	$2,4 \pm 0,16$ (p_2, p_{A-B})	30 (100)*	0
– подгруппа 1Б	$3,4 \pm 0,23$ (p_K, p_2)	27 (100)*	5 (18,5)#
Группа 2	$1,2 \pm 0,06$ (p_K, p_1)	46 (100)*	9 (19,6%)#
Контроль	$2,3 \pm 0,09$ (p_1, p_2)	–	33 (100%)#

Таблица 5. Сравнительная характеристика паритета беременностей в группах.

Примечание: статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): * – в сравнении с контролем, # – в сравнении с подгруппой 1А; статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (t -test, $p < 0,01$): p_K – в сравнении с контролем, p_1 – в сравнении с группой 1, p_2 – в сравнении с группой 2, p_{A-B} – между подгруппами 1А и 1Б.

Table 5. Comparative characteristics of the parity of pregnancies in the groups.

Note: statistically significant differences according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): * – in comparison with the control, # – in comparison with the subgroup 1A; statistically significant differences according to the Student's criterion (t -test, $p < 0,01$): p_K – in comparison with the control, p_1 – in comparison with group 1, p_2 – in comparison with group 2, p_{A-B} – between subgroups 1A and 1B.

Исходы беременности	Группы исследования							
	Группа 1				Группа 2		Контроль	
	подгруппа 1А		подгруппа 1Б					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нормальные роды в анамнезе, в том числе:	–		5	18,5	9	19,6	33	100
– одни	–		5	18,5	9	19,6	–	
– двое	–		–		–		24	72,7
– 3 и более	–		–		–		9	27,3
Потери беременности в анамнезе, в том числе:	30	100	27	100	46		–	
– 1	–	–	–		46	100	–	
– 2	22	73,3	10	37,1	–	100	–	
– 3	5	16,7	7	25,9	–		–	
– 4	1	3,3	5	18,5	–		–	
– 5 и более	2	6,7	5	18,5	–		–	

Таблица 6. Характеристика исходов беременности у обследованных женщин.

Table 6. Pregnancy outcomes in the examined women.

у 1 (3,3%) и 5 (18,5%), 5 и более – у 2 (6,7%) и 5 (18,5%), соответственно. Медикаментозную терапию по сохранению неудачных беременностей с использованием производных прегнена (утрожестан) и прегнадиена (дюфастон), согласно приказу МЗ РФ от «01» ноября 2012 г. № 572н [20], получали 25 (83,3%) пациенток подгруппы 1А, 24 (88,9%) пациентки подгруппы 1Б и 31 (67,4%) пациентка группы 2. У женщин контрольной группы медикаментозная терапия по сохранению беременности не проводилась.

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, а также системно-структурный анализ спонтанных репродуктивных потерь по данным медицинской документации и анамнеза.

Состояние системы гемостаза оценивали на основании анализа 30 параметров по общепринятым методикам: Д-димеры, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активность факторов протромбинового комплекса, коагиновое время, лебетоксовое время, концентрация фибриногена, гематокрит, тромбоциты периферической крови, АТ-III, PC, PS, фибринолиз, волчаночный антикоагулянт (ВА), титры антител (Ig M, Ig G) к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1 и протромбину, мутация гена фактора V (Leiden) – G1691A, мутация гена протромбина – G20210A, мутация ингибитора активатора плазминогена (ИАП), концентрация гомоцистеина, агрегация тромбоцитов с 4 индукторами (растворы ристомидина 7,5 мг/мл, коллагена 20,0 мкмоль/л, адреналина 5,0 мкмоль/л и АДФ 2 мкг/л), активность фактора Виллебранда [21–27]. Исследование гемостаза проводили на автоматическом анализаторе ACL 7000 System производства Instrumentation Laboratory Company (США). Образцы крови брали из кубитальной вены на 19–21 день овуляторного менструального цикла в предполагаемый имплантационный период. Исследование проводили дважды – через 6 и 9 месяцев после завершения последней беременности.

Разработка метода скрининга тромбофилий проводилась на основании результатов исследований, проведенных нами ранее, которые выявили их существенную роль в патогенезе привычной потери беременности [7, 16, 18]. Дизайн создания метода скрининга включал ретроспективное тестирование пациенток с репродуктивными потерями из подгруппы 1Б и группы 2, у которых ранее были выявлены или исключены врожденные и приобретенные тромбофилии путем углубленного лабораторного исследования. Маркерами наличия тромбофилий явились особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. Это позволило разработать матрицу оценки риска наличия тромбофилий у женщин по сумме баллов. В подгруппе 1А скрининг на тромбофилии проводился проспективно, при низком риске пациентки в исследование не включались.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерного пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Детальная оценка анамнеза жизни, семейного и акушерско-гинекологического анамнезов, а также медицинской документации, их сопоставление с результатами проведенного ранее клинического, инструментального и лабораторного обследования женщин, включенных в подгруппу 1Б и группу 2 [7, 16, 18], позволили определить 10 основных критериев (маркеров) вероятного наличия тромбофилий. В их число вошли особенности анамнеза жизни, а также семейного и акушерско-гинекологического анамнезов. Разработанные маркеры составили анкету-опросник, где каждый из маркеров оценивается величиной 1 балл:

- 1) потеря двух и более беременностей в анамнезе;
- 2) отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными;
- 3) клинически значимые тромбозы в анамнезе;
- 4) наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- 5) наличие в семейном анамнезе тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- 6) преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода в анамнезе;
- 7) тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации;
- 8) общие клинические проявления со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий;
- 9) мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов;
- 10) болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников.

Включенные в скрининг критерии риска не противостоят современным научным данным. Так, известно, что ряд акушерских осложнений (преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, плацентарная недостаточность, ЗВУР плода, сосудистые осложнения в послеродовом периоде) и клинически значимые тромбозы с большой долей вероятности ассоциируются с тромбофилией [5, 6, 8, 13, 17]. Риск наследственной предрасположенности к тромбофилическим состояниям подтвержден исследованиями С.А. Васильева [28], А.П. Момота и др. [22]. Общие клинические проявле-

ния со стороны ЦНС (мигрени), гастроинтестинальные и другие также могут косвенно указывать на возможное наличие тромбофилии [19, 24, 27].

Сопоставление результатов лабораторной диагностики тромбофилий (табл. 7) с распределением маркеров их вероятного наличия (табл. 8) и результатами суммарной оценки анкеты-опросника (табл. 9) позволило разработать матрицу риска (табл. 10) и оценить эффективность метода скрининга.

Наследственные и приобретенные тромбофилии диагностированы у 35 (61,4%) женщин основной группы и у 5 (10,9%) группы сравнения ($p_{\chi^2} < 0,05$). Множественные тромбофилии зарегистрированы у

11 (19,3%) пациенток основной группы и у 2 (4,4%) в группе сравнения ($p_{\chi^2} < 0,05$). В подгруппе 1А они выявлялись достоверно чаще (86,7%), чем в подгруппе 1Б и группе сравнения – 33,3% и 10,9%, соответственно ($p_{\chi^2} < 0,05$). В контрольной группе тромбофилий не было.

У пациенток с привычной потерей беременности (группа 1) достоверно чаще других выявлялись мутация ИАП SERPINE-1 (PAI-1) – 20 (35%) и гиперактивация фактора Виллебранда – 18 (31,6%), которые заняли первое рейтинговое место ($p_{\chi^2} < 0,05$). Гомозиготный и гетерозиготный варианты мутации ИАП SERPINE-1 (PAI-1) встречались с одинаковой

Тромбофилии	Количество (n) и удельный вес (%) пациенток							
	Группа 1 (n = 57)				Группа 2 (n = 46)		Контроль (n = 33)	
	подгруппа 1А (n = 30)		подгруппа 1Б (n = 27)					
	n	%	n	%	n	%	n	%
Не выявлены	4	13,3 (p_1, p_2, p_3)	18	66,7 (p_1, p_2, p_3)	41	89,1 (p_1, p_2, p_3)	33	100
Выявлены, в том числе	26	86,7	9	33,3	5	10,9	0	–
– единичные	7	23,3	4	14,8	2	4,3		
– множественные (2 и более)	19	63,4 (p_1, p_2, p_3, p_4)	5	18,5 (p_1, p_2, p_3)	3	6,5 (p_1, p_2, p_3)		
Распределение выявленных тромбофилий								
Мутация ИАП SERPINE (PAI) 1, в том числе	20	66,6 (p_1, p_2, p_3)	–	–	–	–	–	
– гомозиготная	10	33,3						
– гетерозиготная*	10	33,3						
Мутация Leiden G1691A*, в том числе	2	6,6	1	3,7	–	–	–	
– гомозиготная	–		1	3,7				
– гетерозиготная	2	6,6	–					
Мутация гена протромбина G20210A*, в том числе	1	3,3	–	–	1	2,2	–	
– гомозиготная	–				1	2,2		
– гетерозиготная	1	3,3			–			
Дефицит PC и PS*	7	23,3 (p_1, p_2, p_3)	2	7,4	–	–	–	
Дефицит AT-III	6	20,0 (p_1, p_2, p_3)	3	11,1 (p_1, p_3)	2	4,3	–	
АФС	7	23,3 (p_1, p_2, p_3)	4	14,8 (p_1, p_3)	3 (p_1)	6,5	–	
Гипергомоцистеинемия*	7	23,3 (p_1, p_2, p_3)	2	7,4	1	2,2	–	
Активность фактора Виллебранда более 150%*	13	43,3 (p_1, p_2, p_3)	5	18,5 (p_1, p_2, p_3)	2	4,3	–	

Таблица 7. Результаты лабораторной диагностики наследственных и приобретенных тромбофилий у обследованных женщин.

Примечание: статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): p_1 – в сравнении с контролем, p_2 – в сравнении с группой 2, p_3 – между подгруппами 1А и 1Б, p_4 – между единичными и множественными тромбофилиями внутри группы/подгруппы; * – тромбофилии, которые всегда встречались только в сочетании с другими вариантами тромбофилий.

Table 7. Laboratory results in the examined women with hereditary and acquired thrombophilia.

Note: statistically significant differences according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): p_1 – in comparison with the control, p_2 – in comparison with group 2, p_3 – between subgroups 1A and 1B, p_4 – between single and multiple thrombophilia within the group/subgroup; * – thrombophilia occurred only in combination with other variants of thrombophilia.

Маркеры вероятного наличия тромбофилий	Подгруппа 1А n = 30 (100%)		Подгруппа 1Б n = 27 (100%)		Группа 2 n = 46 (100%)		Контроль n = 33 (100%)
	ТФ «+»	ТФ «-»	ТФ «+»	ТФ «-»	ТФ «+»	ТФ «-»	
1. Потеря двух и более беременностей в анамнезе	26 (86,7)*#	4 (13,3)*	9 (33,3)*#	18 (66,7)*	—	—	—
2. Отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными	26 (86,7)*#	4 (13,3)*	9 (33,3)*	13 (48,2)*	5 (10,9)*#	32 (69,6)*	—
3. Клинически значимые тромбозы в анамнезе	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,7)	—	—	—	—
4. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	24 (80,0)*#	3 (10,0)	3 (11,1)	1 (3,7)	4 (8,7)	3 (6,5)	2 (6,1)
5. Тромбозы и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет	5 (16,7)*#	—	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (2,2)	—	—
6. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе	7 (23,3)*#	1 (3,3)	4 (14,8)*#	1 (3,7)	2 (4,4)	1 (2,2)	—
7. Тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: пневмопневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации	—	—	—	—	1 (2,2)	—	—
8. Общие клинические проявления со стороны ЦНС (мигрени и др.), гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий	17 (56,7)*#	1 (3,3)	5 (18,5)*#	1 (3,7)	4 (8,7)	2 (4,4)	1 (3,0)
9. Мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов	11 (36,7)*#	1 (3,3)	7 (25,9)*#	2 (7,4)	3 (6,5)	2 (4,4)	1 (3,0)
10. Болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников	2 (6,6)	—	1 (3,7)	—	1 (2,2)	1 (2,2)	—

Таблица 8. Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий среди обследованных женщин.

Примечание: ТФ «+» – наличие тромбофилий; ТФ «-» – отсутствие тромбофилий; статистически значимые различия распределения маркеров по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): * – в сравнении с контролем, # – между пациентками с наличием и отсутствием тромбофилий внутри подгрупп 1А, 1Б и группы 2.

Table 8. The markers indicating the probable presence of thrombophilia in the examined women.

Note: ТФ «+» – presence of thrombophilia; ТФ «-» – absence of thrombophilia; statistically significant differences in the distribution of markers according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): * – in comparison with the control, # – between patients with presence and absence of thrombophilia within subgroups 1A, 1B and group 2.

частотой – по 10 (17,5%) случаев каждый. Второе рейтинговое место занял АФС, который выявлялся значительно реже ($p_{\chi^2} < 0,05$) предыдущих мутаций – 11 (19,3%). Третье рейтинговое место разделили между собой гипергомоцистеинемия, дефицит PC, PS и AT-III, частота которых составила по 9 (15,8%) случаев каждый. Существенно реже остальных встречались мутации Leiden G1691A – 3 (5,3%) случая (2 гетерозиготные, 1 гомозиготная) и протромбина G20210A – 1 (1,8%) случай гетерозиготной мутации ($p_{\chi^2} < 0,05$).

В группе 2 удельный вес АФС составил 6,5%, дефицит AT-III – 4,3%, мутация гена протромбина и гипергомоцистеинемия выявлялись в единичных случаях и составили по 2,2% каждая.

Гетерозиготная мутация ИАП SERPINE-1 (PAI-1), а также мутации Leiden G1691A, гена протромбина G20210A, дефицит PC и PS, гипергомоцистеинемия и

повышенная активность фактора Виллебранда всегда встречались только в составе множественных тромбофилий.

Распределение маркеров вероятного наличия тромбофилий у пациенток основной и сравниваемой групп, а также их сопоставление с контролем позволило определить их прогностическую значимость (табл. 8). Наиболее значимыми маркерами явились потеря двух и более беременностей и отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными. Каждый из этих маркеров при наличии тромбофилий в подгруппах 1А и 1Б составил по 86,7% и 33,3%, соответственно, что было значительно выше контрольных значений ($p_{\chi^2} < 0,05$). В группе 2 первый маркер отсутствовал согласно критериям включения в исследование, второй составил 10,9% при наличии тромбофилий и 69,6% – при их отсутствии ($p_{\chi^2} < 0,05$ при сравнении с контролем).

Клинически значимые тромбозы в анамнезе зарегистрированы у 2 (6,6%) пациенток в подгруппе 1А и у 1 (3,7%) в подгруппе 1Б. Наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов, ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет отмечали 27 (90%) женщин подгруппы 1А, 4 (14,8%) подгруппы 1Б, 7 (15,2%) группы 2 и 2 (6,1%) в контроле, что не исключает риск наследственной предрасположенности к наличию тромбофилии [12, 13, 28]. Тромбозы и ТЭЛА в семейном анамнезе регистрировались значительно чаще ($p_{\chi^2} < 0,05$) у пациенток с тромбофилиями в подгруппе 1А – 5 (16,7%); в подгруппе 1Б и группе 2 они были единичными. Акушерские осложнения, ассоциированные с тромбофилией, также встречались существенно чаще при наличии тромбофилий. В ряде случаев у пациенток с невынашиванием беременности регистрировались общие клинические проявления со стороны ЦНС и гастроинтестинальные. Так, частыми головными болями страдали 18 (60%) женщин подгруппы 1А, 4 (14,8%) подгруппы 1Б и 5 (10,9%) группы сравнения. Некалькулезный холецистит имел место у 5 (8,8%) пациенток основной группы и у 1 (2,2%) в группе сравнения.

Мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов отмечали 12 (40%) женщин подгруппы 1А, 9 (33,3%) подгруппы 1Б, 5 (10,9%) группы 2 и 1 (3%) в контроле. На болезнь Альцгеймера

у кровных родственников указывали 2 (6,6%) пациентки подгруппы 1А, 1 (3,7%) подгруппы 1Б и 2 (4,4%) группы 2. Сравнительная характеристика суммарной оценки риска тромбофилий по данным скрининга представлена в **таблице 9**.

Результаты балльной оценки риска тромбофилий при их наличии в подгруппах 1А, 1Б и группе 2 не имели существенных различий между собой и составили, соответственно, $4,6 \pm 0,34$, $4,4 \pm 0,47$ и $4,2 \pm 0,51$ баллов ($p_{t\text{-test}} > 0,05$). В тоже время они были значительно выше, чем при отсутствии тромбофилий в соответствующих группах – $3,3 \pm 0,27$, $2,1 \pm 0,03$ и $1,0 \pm 0,09$ баллов, соответственно ($p_{t\text{-test}} < 0,01$), а также в контроле – $0,1 \pm 0,05$ ($p_{t\text{-test}} < 0,01$). Средний результат оценки в группах 1 и 2 при наличии тромбофилий составил $4,5 \pm 0,27$ баллов, что было статистически достоверно выше, чем при отсутствии тромбофилий – $1,4 \pm 0,12$ баллов ($p_{t\text{-test}} < 0,01$) и в контрольной группе ($p_{t\text{-test}} < 0,01$).

Все 30 (100%) пациенток подгруппы 1А имели сумму баллов 3 и более. Из них у 12 (40%) была оценка 3 балла (у 9 – при наличии тромбофилий, у 3 – при отсутствии; $p_{\chi^2} < 0,05$), у 7 (23,3%) – 4 балла (у 6 – при наличии тромбофилий, у 1 – при отсутствии; $p_{\chi^2} < 0,05$), 5 баллов и более – у 11 (36,7%) женщин с тромбофилиями ($p_{\chi^2} < 0,01$). У всех 27 (100%) пациенток подгруппы 1Б сумма баллов скрининга была 2 и более. Оценку 2 балла имели 17 (63%)

Сумма баллов	Количество женщин в группах при наличии и отсутствии тромбофилий								
	Тромбофилии выявлены				Тромбофилии не выявлены				
	1А	1Б	2	Всего n (%)	1А	1Б	2	Всего n (%)	Контроль n (%)
0	–	–	–	0*	–	–	–	0*	29 (87,9)
1	–	–	1	1 (2,5)#	–	–	32	32 (50,8)*	4 (12,1)
2	–	–	–	0#	–	17	9	26 (41,3)*	–
3	9	3	1	13 (32,5)*#	3	1	–	4 (6,3)*	–
4	6	1	1	8 (20)*#	1	–	–	1 (1,6)	–
5 и >	11	5	2	18 (45)*#	–	–	–	0	–
0 – 5 и >	26	9	5	40 (100)	4	18	41	63 (100)	33 (100)
Риск наличия тромбофилии (баллы)									
M ± m	$4,6 \pm 0,34$ (p_1, p_2)	$4,4 \pm 0,47$ (p_1, p_2)	$4,2 \pm 0,51$ (p_1, p_2)	$4,5 \pm 0,27$ (p_1, p_2)	$3,3 \pm 0,27$ (p_1, p_3, p_4)	$2,1 \pm 0,03$ (p_1, p_4)	$1,0 \pm 0,09$ (p_1)	$1,4 \pm 0,12$ (p_1)	$0,1 \pm 0,05$

Таблица 9. Сравнительная характеристика суммарной оценки риска тромбофилий по данным скрининга.

Примечание: статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$): * – в сравнении с контролем, # – между группами с наличием и отсутствием тромбофилий; статистически значимые различия по критерию соответствия Стьюдента (t -test, $p < 0,05$): p_1 – в сравнении с контролем, p_2 – между группами с наличием и отсутствием тромбофилий, p_3 – между подгруппами 1А и 1Б, p_4 – в сравнении с группой 2.

Table 9. Assessment of the total risk of thrombophilia according to the screening results.

Note: statistically significant differences according to the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$): * – in comparison with the control, # – between groups with the presence and absence of thrombophilia; statistically significant differences according to the Student's criterion (t -test, $p < 0,05$): p_1 – in comparison with control, p_2 – between groups with presence and absence of thrombophilia, p_3 – between subgroups 1A and 1B, p_4 – in comparison with group 2.

пациенток с отсутствием тромбофилий ($p_{\chi^2} < 0,01$), 4 (14,8%) – 3 балла (с наличием тромбофилий – 3, с их отсутствием – 1), 4 и 5 баллов – 1 (3,7%) и 5 (18,5%), соответственно, только при наличии тромбофилий. В группе 2 суммарная оценка риска тромбофилий составила: 1 балл и менее – 33 (71,7%) случая (при наличии тромбофилий – 1, при отсутствии – 32; $p_{\chi^2} < 0,01$), 2 балла – 9 (19,6%) случаев при отсутствии тромбофилий ($p_{\chi^2} < 0,01$), от 3 до 5 баллов – 4 (8,7%) случаев при наличии тромбофилий ($p_{\chi^2} < 0,01$). В контрольной группе все женщины имели оценку риска тромбофилий менее 2 баллов: 29 (87,9%) – 0 баллов, 4 (12,1%) – 1 балл ($p_{\chi^2} < 0,01$).

Полученные результаты позволили разработать матрицу вероятного риска наличия тромбофилий по суммарной оценке скрининга (табл. 10).

При сумме баллов равной нулю риск наличия тромбофилий практически отсутствует. При сумме 1 балл вероятность тромбофилии составляет менее 20% (очень слабый риск), 2 балла – от 20 до 40% (слабый риск), 3 балла – от 40 до 60% (средний риск), 4 балла – от 60 до 80% (сильный риск). Очень сильному риску наличия тромбофилии (более 80%) соответствует оценка 5 баллов и более.

Сравнительная оценка удельного веса диагностированных тромбофилий у пациенток подгрупп 1А и 1Б выявила высокую эффективность метода предварительного скрининга (рис. 1).

Удельный вес тромбофилий в подгруппе 1А составил 86,7%, что было в 2,6 раза выше, чем в подгруппе 1Б (33,3%; $p < 0,05$), где предварительный скрининг не проводился. Показатель прироста лабораторной диаг-

Степень риска	Сумма баллов	Вероятность тромбофилии
Отсутствует	0	–
Очень слабая	1	менее 20%
Слабая	2	от 20% до 40%
Средняя	3	более 40% – до 60%
Сильная	4	более 60% – до 80%
Очень сильная	5 и более	более 80%

Таблица 10. Матрица вероятного риска наличия тромбофилии по суммарной оценке скрининга.

Table 10. The matrix to assess the risk of having thrombophilia based on the total score.

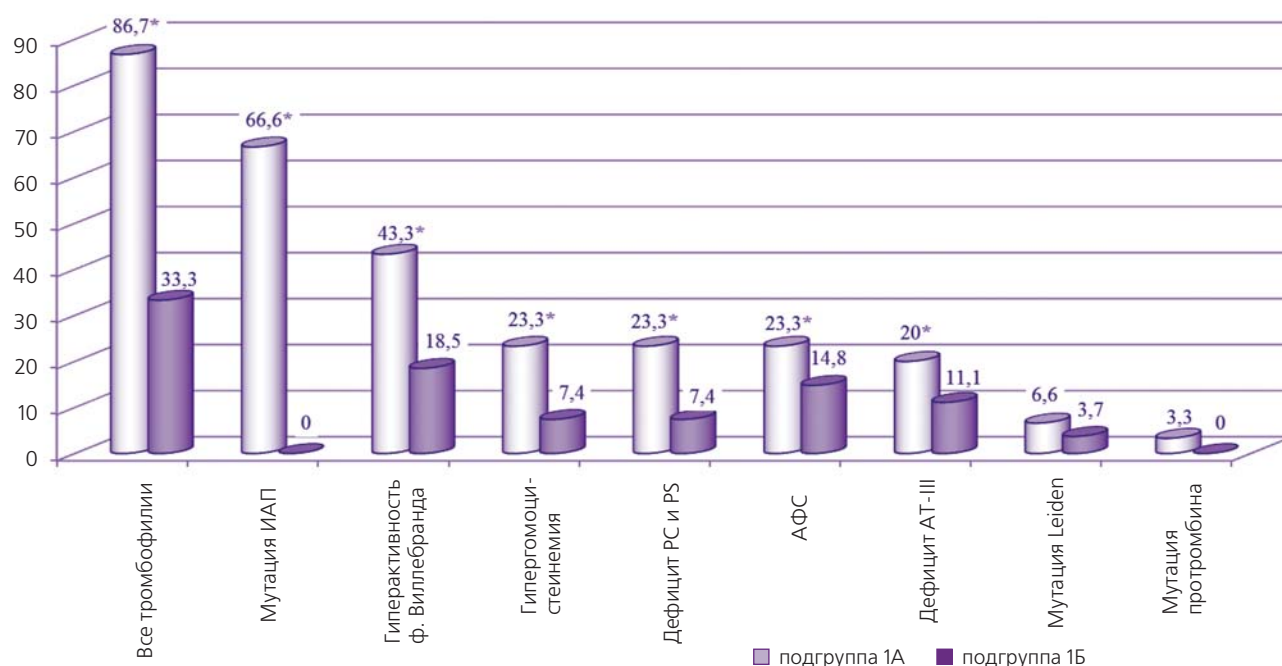


Рисунок 1. Сравнительная оценка удельного веса диагностированных тромбофилий у пациенток в подгруппах 1А и 1Б.

Примечание: * – статистически значимые различия между подгруппами по критерию соответствия χ^2 ($p < 0,05$).

Figure 1. The detection rate of thrombophilia diagnosed in women of subgroups 1A and 1B.

Note: * – statistically significant differences between the subgroups by the criterion of matching χ^2 ($p < 0,05$).

ностики тромбофилий составил 160% ($p_{\chi^2} < 0,01$) при использовании данного метода.

Таким образом, скрининг тромбофилий позволил значительно повысить эффективность их лабораторной диагностики у пациенток с привычной потерей беременности.

Предложенные ранее А.П. Момотом и др. [22], О.Н. Харкевич и др. [23], J.F. Carbone и R. Rampersad [25], G. Norrie et al. [13] методы распознавания тромбофической готовности включают лабораторные исследования у беременных и являются затратными. Известен также способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией, разработанный Н.В. Путиловой и др., сущность которого заключается в вычислении интегрального показателя коагуляции по данным лабораторного исследования фибринолитической активности, АЧТВ, Д-димеров и МНО [29]. Предложенный нами скрининг отличается тем, что проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат.

Заключение

Результаты исследования подтвердили важную роль тромбофилий в патогенезе спонтанной потери беременности, что не противоречит мнению ряда ученых [1, 3-6, 8, 9, 12, 17, 19]. Отличительной особенностью настоящего исследования явилось тщательное исключение других возможных причин невынашивания беременности и углубленное лабораторное обследование на тромбофилии пациенток всех групп, включая контрольную.

Основным результатом настоящего исследования явилась разработка эффективного метода скрининга тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности. Полученные данные позволяют сделать следующие выводы.

1. Скрининг тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности включает выявление и суммарную оценку 10 маркеров возможного их наличия, где каждый из маркеров оценивается величиной в 1 балл:

- потеря двух и более беременностей в анамнезе;
- отсутствие детей, родившихся живыми и (или) жизнеспособными;

- клинически значимые тромбозы в анамнезе;
- наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов, ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- наличие в семейном анамнезе тромбозов и ТЭЛА у ближайших родственников в возрасте до 50 лет;
- преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелая плацентарная недостаточность, ЗВУР плода в анамнезе;
- тяжелые осложнения послеродового периода в анамнезе: плевропневмония, кардиомиопатия, тромбозы различной локализации;
- общие клинические проявления со стороны ЦНС, гастроинтестинальные и другие, которые косвенно указывают на возможное наличие тромбофилий;
- мигрени и венозные осложнения при приеме оральных контрацептивов;
- болезнь Альцгеймера у кого-либо из кровных родственников.

2. Матрица вероятного риска наличия тромбофилий у пациенток со спонтанной потерей беременности по сумме баллов скрининга составляет:

- очень слабый риск (менее 20%) при сумме 1 балл и менее;
- слабый риск (от 20 до 40%) при оценке 2 балла;
- средний риск (от 40 до 60%) при оценке 3 балла;
- сильный риск (от 60 до 80%) при оценке 4 балла;
- очень сильный риск (более 80%) при сумме 5 баллов и более.

3. Отбор пациенток с суммарной оценкой скрининга 3 и более баллов позволяет в 2,6 раза (на 53,4%; $p_{\chi^2} < 0,05$) повысить эффективность лабораторной диагностики врожденных и приобретенных тромбофилий при привычной потере беременности.

4. Предложенный метод скрининга отличается тем, что проводится до лабораторной диагностики тромбофилий на этапе планирования беременности и не требует материальных затрат. Показатель прироста выявления тромбофилий у пациенток с привычной потерей беременности составляет 160% ($p_{\chi^2} < 0,01$) при использовании данного метода.

Литература:

1. Акушерство: национальное руководство [Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014: 1200 с.
2. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра. 2008: 199 с.
3. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: МИА. 2007: 223 с.
4. Макария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. *Русский медицинский журнал*. 2006: 2-10.
5. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education Medical. 2014: 2994 p.
6. Бицадзе В.О., Макария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5: 22-9.
7. Харкевич О.Н., Мирон А.И. Роль наследственных и приобретенных тромбофилий в патогенезе самопроизвольного аборта и привычной потери беременности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015; 18 (1): 127-31.
8. Cleary-Goldman J., Bettles B., Robinson J.N., Schulkin J. Thrombophilia and the obstetric

patient. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 110 (3): 669-74.

9. Jivraj S., Makris M., Saravelos S., Li T.C. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol.* 2009; 116: 995-8.
10. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
11. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin № 138. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 122 (3): 706-17.
12. Lund M., Nielsen H.S., Hviid T.V. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum Reprod.* 2010; 25 (12): 2978-84.
13. Norrie G., Farquharson R.G., Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol.* 2009; 144 (2): 241-4.
14. Машкова Т.Я. Тромбофилия и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 3: 17-21.
15. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Макацария А.Д., Андреева М.Д. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 1: 49-59.
16. Миров А.И., Голофаст О.Е., Харкевич О.Н. Сравнительная характеристика тромбофилических состояний у женщин

с однократными и рецидивирующими потерями беременности. *Журнал научных статей «Наука и образование в XXI веке».* 2017; 19 (6): 79-87.

17. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp I.S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *J Hirsh Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): 691-736.
18. Kharkevich O., Mirov A., Kovalenko M. Role of the hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy loss pathogenesis, correction of complications. Abstract Book of The 12 World Congress of Perinatal Medicine. *Madrid.* November 3-6, 2015; 0-0090: 249.
19. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» (с изменениями и дополнениями). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=239049> [Дата доступа: 24.08.2017].
21. Зубовская Е.Т., Светлицкая С.Г. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования: практическое пособие. Минск: БГУФК. 2009: 287 с.
22. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания

состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд-во АлтГУ. 2011: 138 с.

23. Харкевич О.Н., Курлович И.В., Бекасова Т.В. Диагностика и терапия нарушений гемостаза у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями: инструкция по применению, утверждено МЗ РБ. РУП «Издательский центр БГУ». 2008: 17 с.
24. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin № 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 120 (6): 1514-21.
25. Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *J Clin Lab Med.* 2010; 30 (3): 747-60.
26. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007; 1: 127-35.
27. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
28. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбоза. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2007; 3: 3-14.
29. Путилова Н.В., Башмакова Н.В., Мазуров А.Д. Способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией. Патент РФ № 2429478 от 20.09.2011. Бюл. № 26: 6 с. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2429478> [Дата доступа: 24.08.2017].

References:

1. Obstetrics: national guideline [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy)]. Moskva: GEOTAR-Media. 2014: 1200 s (in Russian).
2. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Butko T.M. Perinatal loss. Reserves of decline [Perinatal'nye poteri. Rezervy snizheniya]. Moskva: Litterra. 2008: 199 s (in Russian).
3. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. Loss of pregnancy [Poterya beremennosti]. Moskva: MIA. 2007: 223 s (in Russian).
4. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology [Antifosfolipidnyy sindrom, geneticheskie trombofilii v patogeneze osnovnykh form akusherskoj patologii]. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2006: 2-10 (in Russian).
5. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams Obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education Medical. 2014: 2994 p.
6. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D. Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications [Trombofiliya kak vazhneyshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina.* 2012; 5: 22-9 (in Russian).
7. Kharkevich O.N., Mirov A.I. The role of hereditary and acquired thrombophilia in the pathogenesis of spontaneous abortion and habitual loss of pregnancy [Rol' nasledstvennykh i priobretennykh trombofilij v pato-geneze samoproizvol'nogo aborta i privychnoj poteri beremennosti]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2015; 18 (1): 127-31 (in Russian).
8. Cleary-Goldman J., Bettles B., Robinson J.N., Schulkin J. Thrombophilia and the obstetric patient. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 110 (3): 669-74.
9. Jivraj S., Makris M., Saravelos S., Li T.C. Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynecol.* 2009; 116: 995-8.
10. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
11. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin № 138. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 122 (3): 706-17.
12. Lund M., Nielsen H.S., Hviid T.V. et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and obstetric complications. *Hum Reprod.* 2010; 25 (12): 2978-84.
13. Norrie G., Farquharson R.G., Greaves M. Screening and treatment for heritable thrombophilia in pregnancy failure: inconsistencies among UK early pregnancy units. *Br J Haematol.* 2009; 144 (2): 241-4.
14. Mashkova T.Ya. Thrombophilia and failure of IVF [Trombofiliya i neudachi EKO]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 3: 17-21 (in Russian).
15. Bitsadze V.O., Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Andreeva M.D. Auxiliary reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications [Vspomogatel'nye reproductivnye tekhnologii i yatrogennye tromboticheskie oslozhneniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 1: 49-59 (in Russian).
16. Mirov A.I., Golofast O.E., Kharkevich O.N. Comparative characteristics of thrombotic conditions in women with single and recurrent pregnancy loss [Sravnitel'naya harakteristika trombofilicheskikh sostoyanij u zhenshchin s odnokratnymi i recidiviruyushchimi poteryami beremennosti]. *Zhurnal nauchnykh statej «Наука и образование в XXI веке».* 2017; 19 (6): 79-87 (in Russian).
17. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp I.S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *J Hirsh Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): 691-736.
18. Kharkevich O., Mirov A., Kovalenko M. Role of the hereditary and acquired thrombophilia in pregnancy loss pathogenesis, correction of complications. Abstract Book of The 12 World Congress of Perinatal Medicine. *Madrid.* November 3-6, 2015; 0-0090: 249.

19. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006; 132: 171-96.
20. Order of Health Ministry of RF from November 1, 2012, № 572n «On the Approval of the Procedure for the provision of medical assistance in "obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)"» (with amendments and additions [Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij)"» (s izmeneniyami i dopolnениями)]]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=239049> (in Russian) [Accessed: 24.08.2017].
21. Zubovskaya E.T., Svetlitskaya S.G. Hemostasis. Theoretical bases and methods of research: a practical guide [Sistema gemostaza. Teoreticheskie osnovy i metody issledovaniya: prakticheskoe posobie]. Minsk: BGUFK. 2009: 287 s (in Russian).
22. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. et al. Modern methods of recognition of the state of thrombotic readiness [Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti]. Barnaul: Izd-vo AltGU. 2011: 138 s (in Russian).
23. Kharkevich O.N., Kurlovich I.V., Bekasova T.V. Diagnosis and therapy of hemostasis disorders in women with complicated pregnancy and reproductive losses: instruction for use, approved by Health Ministry of Republic of Belarus [Diagnostika i terapiya narushenij gemostaza u zhenshchin s oslozhnennym techeniem beremennosti i reproduktivnymi poteryami: instrukciya po primeneniyu, utverzhdeno MZ RB]. RUP «Izdatel'skij centr BGU». 2008: 17 s (in Russian).
24. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin № 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 120 (6): 1514-21.
25. Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *J Clin Lab Med.* 2010; 30 (3): 747-60.
26. Heit J.A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007; 1: 127-35.
27. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
28. Vasilyev S.A., Vinogradov V.L. Role of heredity in thrombosis development [Rol' nasledstvennosti v razvitii tromboza]. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2007; 3: 3-14 (in Russian).
29. Putilova N.V., Bashmakova N.V., Mazurov A.D. A method for predicting complications of pregnancy in patients with thrombophilia [Sposob prognoza oslozhnenij beremennosti u pacientok s trombofiliej]. *Patent RF* № 2429478 ot 20.09.2011. Byul. № 26: 6 c. URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2429478> (in Russian) [Accessed: 24.08.2017].

Сведения об авторах:

Миров Александр Игоревич – главный врач ГБУ РО «ГКБ № 8». Адрес: ул. Каширина, 6, Рязань, Россия, 390000. E-mail: mail@rzn8gb.ru.

Харкевич Ольга Николаевна – д.м.н., профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии факультета ДПО дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: ул. Высоковольная, 9, Рязань, Россия, 390026. E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru.

About the authors:

Mirov Alexander Igorevich – Chief Physician, RO CCH № 8. Address: ul. Kashirina, 6, Ryazan, Russia, 390000. E-mail: mail@rzn8gb.ru.

Kharkevich Olga Nikolaevna – MD, Professor, Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology, Faculty of Additional Supplementary Professional Education, RyazSMU n.a. acad. I.P. Pavlov HM of RF. Address: ul. Vysokovol'naya, 9, Ryazan, Russia, 390026. E-mail: Kharkevich.olga@mail.ru.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ТЕРАПИИ БЕСПЛОДИЯ: ПОЛУЧЕНИЕ ЛИНИЙ-ПРОДУЦЕНТОВ

Орлова Н.А.¹, Ковнир С.В.¹, Ходак Ю.А.¹, Ползиков М.А.², Воробьев И.И.¹

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», Москва

² ООО «АйВиФарма», Москва

Резюме

Цель исследования: получение линии клеток, секретирующих максимальные количества лютеинизирующего гормона человека (ЛГ) в форме гетеродимера при отсутствии значимых количеств свободной альфа-субъединицы гормона. **Материалы и методы.** Для согласованной экспрессии генов субъединиц ЛГ человека в клетках яичника китайского хомячка использовали пару оригинальных плазмид семейства p1.1, содержащих протяженные некодирующие области гена фактора элонгации трансляции 1 альфа китайского хомячка и фрагмент конкатемера длинного концевой повтора вируса Эпштейна-Барр. Области открытых рамок считывания генов субъединиц ЛГ клонировали в векторы с генами дигидрофолатредуктазы (DHFR) или глутаминсинтазы (GS), трансфицировали в клетки, амплифицировали под действием метотрексата и получали клональные линии-продуценты методом предельных разведений. **Результаты.** Для пары плазмид, в которой ген альфа-субъединицы связан с GS, а ген бета-субъединицы – с DHFR, удельная продуктивность первичной стабильно трансфицированной популяции клеток составила 0,1 пг/клетка/день при времени деления клеток 37 часов, а для обратной пары плазмид – 0,3 пг/клетка/день и 48 часов. Для первой популяции клеток и для полученных из нее клональных линий была проведена амплификация генетических кассет в геноме клеток под действием возрастающих концентраций метотрексата. Для поликлональной популяции было зафиксировано возрастание продуктивности клеток до 2,2 мкг/10⁶ клеток по достижении концентрации метотрексата 8 мкМ; для клональных линий клеток многократное возрастание продуктивности до значения 0,09 мкг/10⁶ клеток было зафиксировано только для одной линии из шести после одного шага амплификации. **Заключение.** Потенциально промышленно пригодные клеточные линии, секретирующие значительные количества гетеродимерного ЛГ без значимой примеси свободной субъединицы, могут быть получены при помощи пары плазмидных векторов, кодирующих гены субъединиц ЛГ и селекционные маркеры DHFR или GS. Ко-трансфекция плазмид и последующая их амплификация в геноме клеток-продуцентов под действием метотрексата позволяет многократно увеличить уровень биосинтеза обеих субъединиц ЛГ.

Ключевые слова

Лютеинизирующий гормон человека, клетки яичника китайского хомячка, линии-продуценты, биофармацевтика, биоаналог.

Статья поступила: 21.07.2017 г.; в доработанном виде: 18.08.2017 г.; принята к печати: 11.09.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Орлова Н.А., Ковнир С.В., Ходак Ю.А., Ползиков М.А., Воробьев И.И. Рекомбинантный лютеинизирующий гормон человека для терапии бесплодия: получение линий-продуцентов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 33-42. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.033-042.

RECOMBINANT HUMAN LUTEINIZING HORMONE FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY: THE GENERATION OF PRODUCER CELL LINES

Orlova N.A.¹, Kovnir S.V.¹, Khodak Yu.A.¹, Polzikov M.A.², Vorobiev I.I.¹

¹ Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology», Russian Academy of Sciences (Research Center of Biotechnology RAS), Moscow

² IVFarma LLC, Moscow

Summary

The *aim* of the study was to obtain the cell line secreting the maximum amounts of the human luteinizing hormone (LH) heterodimer without significant amounts of free LH alpha-subunit. *Materials and methods*. A pair of original plasmids of the p1.1 family containing long non coding segments of the Chinese hamster translation elongation factor 1 alpha gene and a fragment of the concatemer of the Epstein-Barr virus long terminal repeat were used for the persistent expression of human LH subunit genes in Chinese hamster ovary cells. The open reading frame areas of the LH subunits genes were cloned into vectors with the dihydrofolate reductase (DHFR) or glutamine synthase (GS) genes, transfected into the cells, and amplified by methotrexate; following the final procedure of limiting dilution, clonal producer cells were obtained. *Results*. For a pair of plasmids, where the LH alpha subunit gene was associated with GS and the beta subunit gene was associated with DHFR, the rate of LH production by the initial stably transfected cell population was 0.1 pg/cell/day and the doubling time was 37 hours, for the reverse pair of plasmids – 0.3 pg/cell/day and 48 hours, respectively. For the initial cell population and for their clonal lines, we used increasing concentrations of methotrexate to amplify the genetic cassettes in the cell genome. In the polyclonal population an increase in the cell productivity up to 2.2 µg/10⁶ cells was observed at a concentration of methotrexate 8 µM; for the clonal lines – a significant productivity increase up to 0.09 µg/10⁶ cells was achieved in only one of six cell lines. *Conclusion*. Cell lines secreting significant amounts of heterodimeric LH without a significant admixture of free subunit can be obtained using a pair of plasmid vectors encoding the LH subunit genes and the selection markers DHFR or GS. Co-transfection of the plasmids and their subsequent amplification in the genome of producer cells under the selective pressure of methotrexate results in a significant increase in the biosynthesis rate of both LH subunits. The present study provides a rationale for a potential use of these lines in the industrial production of human luteinizing hormone.

Key words

Luteinizing hormone, Chinese hamster ovary cells, producer cell lines, biopharmaceuticals, biosimilar.

Received: 21.07.2017; **in the revised form:** 18.08.2017; **accepted:** 11.09.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Orlova N.A., Kovnir S.V., Khodak Yu.A., Polzikov M.A., Vorobiev I.I. Recombinant human luteinizing hormone for the treatment of infertility: the generation of producer cell lines. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 33-42 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.033-042.

Corresponding author

Address: pr. 60-letiya Oktyabrya, 7, korp. 1, Moscow, Russia, 117312.
E-mail: ptichman@gmail.com (Vorobiev I.I.).

Введение

Лекарственные препараты лютеинизирующего гормона человека (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона человека (ФСГ) широко используются в клинической практике при терапии бесплодия, в первую очередь при проведении экстракорпорального оплодотворения [1-4]. ЛГ и ФСГ для первых лекарственных препаратов выделяли из мочи менопаузаль-

ных женщин, впоследствии были получены препараты полностью очищенных рекомбинантных ЛГ и ФСГ. Эти гормоны представляют собой гетеродимерные гликопротеиды, с одинаковой альфа-субъединицей и различающимися бета-субъединицами (рис. 1А). Свободные бета-субъединицы ЛГ и ФСГ практически не способны взаимодействовать со своими рецепторами, биологическую активность в обоих случаях

проявляют только гетеродимерные, полностью гликозилированные формы гормонов [5]. По этой причине для получения рекомбинантных гормонов пригодны только культивируемые клетки млекопитающих, в которых обеспечивается корректное гликозилирование целевых белков. Используемые в клинической практике варианты лекарственных препаратов рекомбинантного ЛГ получены при помощи клеток яичника китайского хомячка (СНО). Поскольку клеточные линии – продуценты оригинальных лекарственных препаратов ЛГ были получены более 20 лет назад, их удельная продуктивность была достаточно низкой. Методы получения этих линий-продуцентов не являются оптимальными для создания линий-продуцентов воспроизведенных препаратов ЛГ (биоаналогов), для которых исходно предполагаются значительно более низкие затраты на процесс производства целевого белка.

Ранее нами была получена клеточная линия – продуцент ФСГ человека с удельной продуктивностью более 10 пг/клетка/день, при ее простом периодическом культивировании титр продукта составлял более 50 мг/л [6]. Это потенциально позволяет производить необходимые для коммерческого производства количества ФСГ при помощи одного настольного биореактора с объемом сосуда 20 л.

Для получения данной клеточной линии использовали плазмидный вектор p1.1, содержащий протяженные некодирующие области гена фактора элонгации трансляции 1 альфа китайского хомячка, фрагмент конкатемера длинного концевой повтора вируса Эпштейн-Барр и маркер устойчивости DHFR, связанный с геном целевого белка при помощи аттенуированного внутреннего сайта связывания рибосом вируса энцефаломиокардита (EMCV IRES) [7]. Гены субъединиц ФСГ были помещены в этот плазмидный вектор tandemно и сцеплены при помощи EMCV IRES дикого типа [8]. При трансфекции данной генетической конструкции в клетки СНО секреция существенных количеств гетеродимера ФСГ наблюдалась только при расположении гена альфа-субъединицы гормона в первом цистроне, а гена бета-субъединицы ФСГ – после EMCV IRES, при этом большая часть альфа-субъединицы ФСГ секретировалась в культуральную среду в свободной форме. Для получения окончательной линии продуцентов ФСГ провели трансфекцию дополнительной плазмиды, кодирующей только ген бета-субъединицы ФСГ и ген устойчивости к гигромицину, после чего отобрали ряд клональных линий клеток, секретирующих преимущественно гетеродимерный гормон. Такой способ получения линий-продуцентов требует больших затрат времени и не позволяет найти наиболее продуктивные клоны клеток в поликлональной популяции, поскольку при трансфекции второй плазмиды ее интеграция в геном клеток происходит менее чем в 1% случаев.

Мы предположили, что высокопродуктивный продуцент гетеродимерного белка можно получить

более простым способом, а именно – ко-трансфекцией пары плазмид, кодирующих гены субъединиц этого белка и различные совместимые гены устойчивости, например, дигидрофолатредуктазу (DHFR), обеспечивающую устойчивость к метотрексату (MTX), и глутаминсинтазу (GS), обеспечивающую устойчивость к метионилсульфоксимиу (MSX) (рис. 1Б). При одновременном введении в клетки пары плазмид в части случаев может происходить их интеграция в один геномный локус. Для таких клеток последующая амплификация генетических конструкций в геноме под действием возрастающих концентраций ингибитора DHFR метотрексата будет приводить к одновременному увеличению копийности генов обеих субъединиц, то есть к повышению уровня биосинтеза целевого гетеродимерного белка. Можно предположить, что в полученной поликлональной популяции клеток будут содержаться клоны с различными относительными уровнями биосинтеза альфа- и бета-субъединицы. При последующем получении клональных линий могут быть найдены и отобраны те из них, которые секретируют вместе с гетеродимерной формой целевого белка минимальные количества той свободной субъединицы, которую легче отделить от целевого белка при его последующей хроматографической очистке.

Для проверки этих предположений был выбран целевой белок ЛГ человека как имеющий большую медицинскую значимость и частичное сходство с ФСГ человека, что позволяет сравнить относительную эффективность двух подходов к созданию продуцентов гетеродимерных белков – при помощи одной полицистронной генетической конструкции и «корректирующей» плазмиды, либо при помощи пары плазмид, кодирующих по одному гену субъединиц целевого белка.

Несмотря на то, что проблемы координированной экспрессии нескольких генов в культивируемых клетках млекопитающих рассматриваются во множестве работ [9], практически во всех случаях такие исследования проводят для гуманизированных антител. Применимость полученных в этих работах результатов для разработки систем экспрессии гонадотропных гормонов весьма ограничена из-за отсутствия гомологии цепей иммуноглобулинов и гонадотропных гормонов и присутствия N-связанных олигосахаридов в обеих цепях гонадотропных гормонов (рис. 1А), но не в легкой цепи иммуноглобулинов. В работах, описывающих создание линий клеток-продуцентов гонадотропных гормонов человека, были использованы как пары моноцистронных плазмид, так и векторы с tandemным расположением генов [10], однако во всех случаях были применены стандартные плазмиды с короткими промоторными областями, в основном – цитомегаловирусным промотором (CMV). Поведение таких плазмид при их интеграции в геном продуцентов значительно отличается от поведения разработанных нами плазмид p1.1.

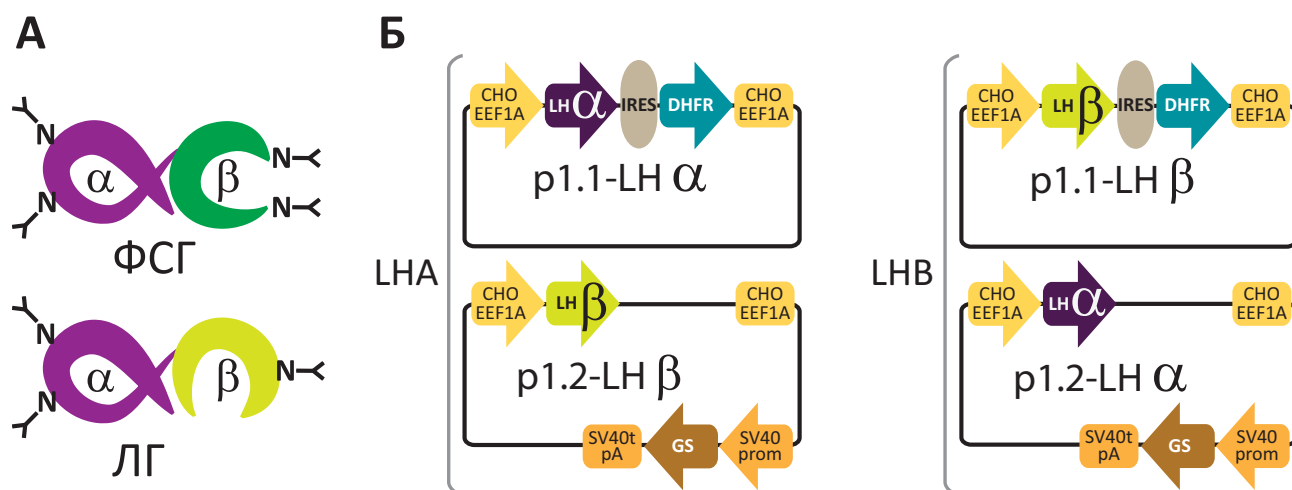


Рисунок 1.

А. Схемы гетеродимеров фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Альфа-субъединицы этих гормонов идентичны и содержат два сайта N-гликозилирования. Бета-субъединица ЛГ содержит один сайт N-гликозилирования, ФСГ – два сайта N-гликозилирования.

Б. Схемы использованных генетических конструкций.

LHα – α-цепь лютеинизирующего гормона; LHβ – β-цепь лютеинизирующего гормона;

CHO EEF1A1 – районы, фланкирующие ген EEF1A1 китайского хомячка, содержащие промотор, первый интрон, терминатор и сигнал полиаденилирования гена EEF1A1;

IRES – внутренний сайт связывания рибосом EMCV;

DHFR – дигидрофолатредуктаза мыши; SV40p и SV40t – промотор и терминатор вируса SV40; GS – глутаминсинтаза мыши.

Figure 1.

A. Schematic representation of the follicle-stimulating and luteinizing hormones heterodimers.

The alpha subunits of these hormones are identical and contain two N-glycosylation sites. The beta-subunit of LH contains one N-glycosylation site, and FSH – two N-glycosylation sites.

B. Schematic representation of genetic constructs used in the study.

LHα – the α-chain of luteinizing hormone; LHβ – the β-chain of luteinizing hormone; CHO EEF1A1 – the areas flanking the Chinese Hamster EEF1A1 gene, containing the promoter, the first intron, terminator and polyadenylation signal of the EEF1A1 gene;

IRES – the internal ribosome binding site of the EMCV; DHFR – murine dihydrofolate reductase; SV40p and SV40t – the promoter and terminator of the SV40 virus; GS – murine glutamin synthase.

Материалы и методы

Для получения синтетической ДНК, кодирующей открытую рамку считывания бета-цепи ЛГ, использовали оптимизацию кодонов в соответствии с данными о частотности кодонов CHO из Codon Usage Database [11]. Обратную трансляцию аминокислотной последовательности зрелой бета-цепи ЛГ из публичной базы данных GenPept P01229.3 и оптимизацию синтетического гена проводили в программе Leto (v.1.0.11, Entelechon).

Была рассчитана следующая оптимизированная нуклеотидная последовательность синтетического гена: ATG GAG ATG CTG CAG GGC CTC TTG CTC TTA CTT CTA CTG AGT ATG GGT GGG GCC TGG GCT TCT CGG GAA CCT CTA CGT CCT TGG TGC CAT CCG ATC AAC GCA ATT CTG GCA GTT GAG AAG GAA GGC TGT CCT GTG TGC ATA ACA GTC AAT ACC ACA ATT TGT GCA GGC TAC TGC CCA ACT ATG ATG AGG GTG TTG CAG GCT GTT CTT CCT CCC CTG CCT CAA GTC GTG TGC ACC TAT CGC GAC GTG AGA TTT GAG TCA ATC AGA CTG CCT GGC TGC CCC AGA GGT GTC GAT CCT GTT GTG TCA TTC CCT GTT GCA CTG TCC TGT CGC TGT GGA CCA TGT AGG CGA AGC ACT AGT GAT TGC GGA GGA CCC AAA GAT CAC CCA CTG ACC TGT GAC CAC CCA CAG CTT TCT GGC CTC TTG TTT CTC.

Фрагмент ДНК, кодирующий бета цепь ЛГ, был получен методом синтеза из олигонуклеотидов, представленных в **таблице 1**, и клонирован в Т-вектор pAI-2T (ЗАО «Евроген», Россия) с образованием плазмиды pAL-2-LH-β.

На основе плазмидных векторов p1.1 [7] и p1.2-GS [12] созданы 2 пары экспрессионных конструкций для экспрессии альфа- и бета-цепей лютеинизирующего гормона человека:

на основе вектора p1.1 с маркером устойчивости DHFR: p1.1-LH-β, p1.1-LH-α;

на основе вектора p1.2-GS с маркером устойчивости GS: p1.2-GS-LH-β, p1.2-GS-LH-α.

Акцепторные плазмиды расщепляли эндонуклеазами *AbsI* и *NheI*. В качестве донорных плазмид использовали pAL-2-LH-β/ *AbsI* и *NheI*; pUC57-Kan-FSH-BIA/ *AbsI* и *NheI*; pUC57-Kan-FSH-BIA/ *AbsI* и *SpeI*; pUC57-Kan-FSH-AIB/ *AbsI* и *SpeI*, соответственно [13].

Использовали линию клеток китайского хомячка CHO DG-44 [14], дефектных по гену *DHFR*, адаптированные к суспензионному культивированию в бессывороточной среде определенного химического состава (Invitrogen, США). Клетки выращивали в колбах Эрленмейера объемом 125 мл (VWR Scientific, США) в 30 мл

Название олигонуклеотида	Последовательность (5'-3')
AS-LH-4F	TTC CTC GAG GCC GCC ACC ATG GA
AS-LH-3F	GGC CGC CAC CAT GGA GAT GCT GCA GGG CCT CTT GCT CTT ACT TCT ACT GAG TAT GGG TGG GGC CTG GGC TTC TCG GGA ACC TCT ACG T
AS-LH-2F	TTC TCG GGA ACC TCT ACG TCC TTG GTG CCA TCC GAT CAA CGC AAT TCT GGC AGT TGA GAA GGA AGG CTG TCC TGT GTG CAT AAC AGT C
AS-LH-1F	TGT CCT GTG TGC ATA ACA GTC AAT ACC ACA ATT TGT GCA GGC TAC TGC CCA ACT ATG ATG AGG GTG TTG CAG GCT GTT CTT CCT CCC C
AS-LH-1R	CCT CTG GGG CAG CCA GGC AGT CTG ATT GAC TCA AAT CTC ACG TCG CGA TAG GTG CAC ACG ACT TGA GGC AGG GGA GGA AGA ACA GCC T
AS-LH-2R	TCA CTA GTG CTT CGC CTA CAT GGT CCA CAG CGA CAG GAC AGT GCA ACA GGG AAT GAC ACA ACA GGA TCG ACA CCT CTG GGG CAG CCA G
AS-LH-3R	AGA GAA ACA AGA GGC CAG AAA GCT GTG GGT GGT CAC AGG TCA GTG GGT GAT CTT TGG GTC CTC CGC AAT CAC TAG TGC TTC GCC TAC A
AS-LH-4R	ATG CTA GCT CAG AGA AAC AAG AGG CCA GAA A

Таблица 1. Праймерные олигонуклеотиды для создания синтетического гена бета-субъединицы ЛГ.

Table 1. Oligonucleotides for the synthesis of the LH beta-subunit gene.

сред FreeStyle™ CHO Expression Medium (Invitrogen, США) и ProCHO™-5 (Lonza, Швейцария) с добавлением 0,1% Anticumping agent (Thermo Fisher Scientific, США) в CO₂-инкубаторе (37° C, 8% CO₂ для FreeStyle™ CHO Expression Medium и 5% CO₂ для ProCHO™-5) при перемешивании на орбитальной качалке с постоянной скоростью 130 об/мин. Клетки пассировали каждые 2-3 дня по достижении культурой плотности 1,2×10⁶ живых клеток в 1 мл. Трансфекцию проводили на аппарате Neon, используя установки 1700 В, 1 импульс 20 мс, набор для нуклеофекции Invitrogen Neon (Invitrogen) и по 9 мкг линейаризованной плазмидной ДНК на 1×10⁶ клеток. Для контроля эффективности трансфекции к целевой ДНК добавляли по 1,5 мкг сверхскрученной плазмиды pCMV-EGFP-N2, кодирующей зеленый флуоресцентный белок, под контролем вирусного промотора CMV. Клетки культивировали в течение 48 часов без смены среды, после чего микроскопически определяли долю трансфицированных клеток, экспрессирующих eGFP, и уровень секреции ЛГ методом ИФА и переводили в среду для селекционного культивирования, не содержащую гипоксантина, тимидина и глутамин и дополнительно содержащую 200 нМ метотрексата (Sigma-Aldrich, США) и 50 нМ метионилсульфоксимида (Sigma-Aldrich, США). Вели культивирование в течение 20-30 дней до восстановления жизнеспособности более 85% клеток, заменяя культуральную среду на 90% каждые 3-4 дня.

Иммуноферментный анализ проводили по схеме sandwich ELISA. В качестве калибратора использовали препарат Луверис (Мерк Сероно, Италия) с начальной концентрацией 4 нг/мл. Использовали мышинные моноклональные антитела против β-LH в PBS pH = 7,2 (Хема-Медика, Россия), конъюгат против

α-субъединицы ЛГ, ХГЧ, ФСГ, ТТГ с пероксидазой хрена в PBS pH 7,2.

ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) для анализа копийности экспрессионной кассеты в геноме проводили на амплификаторе iCycler iQ (Bio-Rad, США). Использовали реакционную смесь: qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) и праймеры, приведенные в **таблице 2**. Каждую реакцию повторяли 3 раза в объеме 25 мкл, в 3-5 повторах.

Геномную ДНК выделяли набором «Wizard SV Genomic DNA Purification System» (Promega, США). Концентрацию ДНК измеряли при помощи компактного флуориметра Qubit и наборов Quant-iT™ DNA BR Assay Kit и Quant-iT™ DNA HS (Invitrogen, США). Для анализа брали 5 нг геномной ДНК в 5 мкл на точку.

Данные ПЦР-РВ обрабатывали в программе iCycler Iq4, включая расчет эффективности реакций. Копийность экспрессионной кассеты в геноме определяли из калибровочной кривой, построенной для серийных разведений плазмид p1.1-AIB для анализа копийности генов альфа-цепи и DHFR, p1.2-GS-Bch для анализа копийности генов бета-цепи и GS, p-Gem-Rab1 для анализа копийности гена сравнения [13]. Результаты ПЦР сравнивали с результатами для контрольного ампликона Rab, представленного в геноме клеток CHO только один раз, по поисковой выдаче алгоритма BLAST из базы данных NCBI Nucleotide Collection.

Результаты

Для получения стабильно трансфицированных линий клеток были созданы плазмиды p1.1-LH-α и p1.2-GS-LH-α, кодирующие альфа-субъединицу ЛГ и гены устойчивости DHFR и GS, соответственно, а также плазмиды p1.1-LH-β и p1.2-GS-LH-β, кодирующие

Название олигонуклеотида	Последовательность (5'-3')
RT-LH-F	GCC TCT TGC TCT TAC TTC TAC
RT-LH-R	AAT TGT GGT ATT GAC TGT TAT GC
SQ-FA-F	CAC GCT ACA GGA AAA CCC
SQ-FB-F	GCC CAA AAT CCA GAA AAC
SQ-FA-R	TCT TGG ACC TTA GTG GAG TG
SQ-FB-R	ACA ATC AGT GCT GTC GCT
RT-ID-F	GCC ACA AGA TCT GCC ACC ATG
RT-ID-R	GTA GGT CTC CGT TCT TGC CAA TC
RT-RAB-F	GAG TCC TAC GCT AAT GTG AAA C
RT-RAB-F	TTC CTT GGC TGT GGT GTT G

Таблица 2. Праймерные олигонуклеотиды для ПЦР-РВ.

Table 2. Oligonucleotides for RT-PCR.

бета-субъединицу ЛГ (**рис. 1Б**). Отсутствие мутаций в областях открытых рамок считывания целевых генов было подтверждено секвенированием. Для ко-трансфекций плазмиды с совместимыми селекционными маркерами были сгруппированы в 2 пары – p1.1-LH- α , p1.2-GS-LH- β (LHA) и p1.1-LH- β , p1.2-GS-LH- α (LHB). Основные параметры временно и стабильно трансфицированных популяций, полученных для родительских клеток CHO DG-44, приведены в **таблице 3**. При сходной эффективности трансфекции для обеих пар плазмид наблюдались большие различия в титре секретированного ЛГ при транзientной трансфекции – для пары плазмид LHA удельный титр целевого белка был в 16 раз выше, чем для пары LHB, однако в случае стабильно трансфицированных популяций клеток, полученных в присутствии 500 нМ MTX и 50 нМ MSX, различие в удельной продуктивности культур уменьшилось до трехкратного. Поскольку популяция клеток, стабильно трансфицированных парой плазмид LHB, обладала большей скоростью удвоения, она была использована для дальнейших опытов по амплификации генов субъединиц ЛГ в геноме клеток-продуцентов.

При первичной селекции стабильно трансфицированных популяций клеток для уменьшения времени селекции была использована очень низкая концентрация ингибитора глутаминсинтазы MSX, поэтому была исследована возможность амплификации или вторичной селекции клеток в поликлональной популяции с концентрацией MSX, увеличенной до 25 мкМ, при одновременном увеличении концентрации MTX до 500 нМ. Обнаружено, что одновременное увеличение концентраций двух селекционных агентов MSX и MTX дает меньший прирост копийности целевых генов по сравнению с увеличением концентрации одного MTX (**рис. 2А**); достоверного изменения удельной продуктивности клеток при этом также не наблюдалось (данные не приводятся).

Дальнейшую амплификацию целевых генов в поликлональной культуре вели путем последовательного повышения концентрации MTX при постоянной концентрации MSX 50 нМ (**рис. 2Б**). После проведения четырех шагов амплификации при конечной концентрации MTX 8 мкМ была получена популяция клеток с удельной продуктивностью 2,2 пг/клетка. Данный уровень продукции ЛГ потенциально достаточен для последую-

Пара плазмид	LHA	LHB
Эффективность трансфекции (%)	20	46
Титр ЛГ через 48 часов после трансфекции (нг/мл)	0,8	17
Продуктивность популяций клеток через 48 часов после трансфекции (нг/10 ⁶ клеток)	4,9	180
Удельная продуктивность в стабильно трансфицированных популяциях (пг/клетка/день)	0,297	0,103
Время удвоения клеток (час)	48,5	37

Таблица 3. Основные параметры популяций клеток, трансфицированных парами плазмид LHA и LHB.

Table 3. Major parameters of the cell populations, transfected with plasmide pairs LHA and LHB.

щего получения клональных линий с удельной продуктивностью 5-10 пг/клетка/день; такие клональные линии могут быть использованы для экономически обоснованного производства рекомбинантного ЛГ человека. Для полученной поликлональной популяции был проведен анализ распределения субъединиц ЛГ в культуральной среде между гетеродимером ЛГ и свободной формой методом иммуно-блоттинга. В случае бета-субъединицы ЛГ около половины иммунореактивного материала находилось в форме гетеродимера (рис. 3), при этом в препарате сравнения Луверис также выявлялось некоторое количество бета-субъединицы ЛГ в свободной форме. Таким образом, полученная популяция клеток секретировала смесь гетеродимерного ЛГ и свободной бета-субъединицы ЛГ.

Необходимо отметить, что изменения копийности целевых генов субъединиц ЛГ и генов селекционных маркеров в геноме клеток-продуцентов почти не коррелировали с ростом наблюдаемой продуктивности клеток; при этом в процессе амплификации наблюдался линейный рост копийности гена селекционного маркера GS, на который не оказывалось возрастающего давления; и только для последнего шага амплификации был зафиксирован значительный рост копийности гена бета-субъединицы ЛГ и связанного с ним гена DHFR. По-видимому, в изучаемой поликлональной популяции клеток в процессе геномной амплификации возникали различные субпопуляции, в которых повышение уровня экспрессии гена DHFR происходило различными способами, например, у части клеток могла происходить амплификация копий целевых генетических конструкций, интегрированных в активно транскрибирующиеся участки генома при одновременной потере слабо транскрибирующихся копий целевых генов. Другим возможным объяснением наблюдаемой динамики копийности целевых генов и маркеров может быть появление небольших по численности субпопуляций клеток с высоким уровнем секреции ЛГ и высокой копийностью целевых генов.

Для дискриминации данных гипотез нами было проведено клонирование клеток из первичной стабильно трансфицированной популяции, отбор нескольких наиболее продуктивных клонов и проведение одного шага амплификации для этих клонов. Были отобраны 6 клонов клеток с максимальной продуктивностью, результаты измерения динамики их продуктивности и копийности целевых генов приведены на рисунке 4. Только для одного из шести клонов клеток наблюдался существенный рост продуктивности, при этом

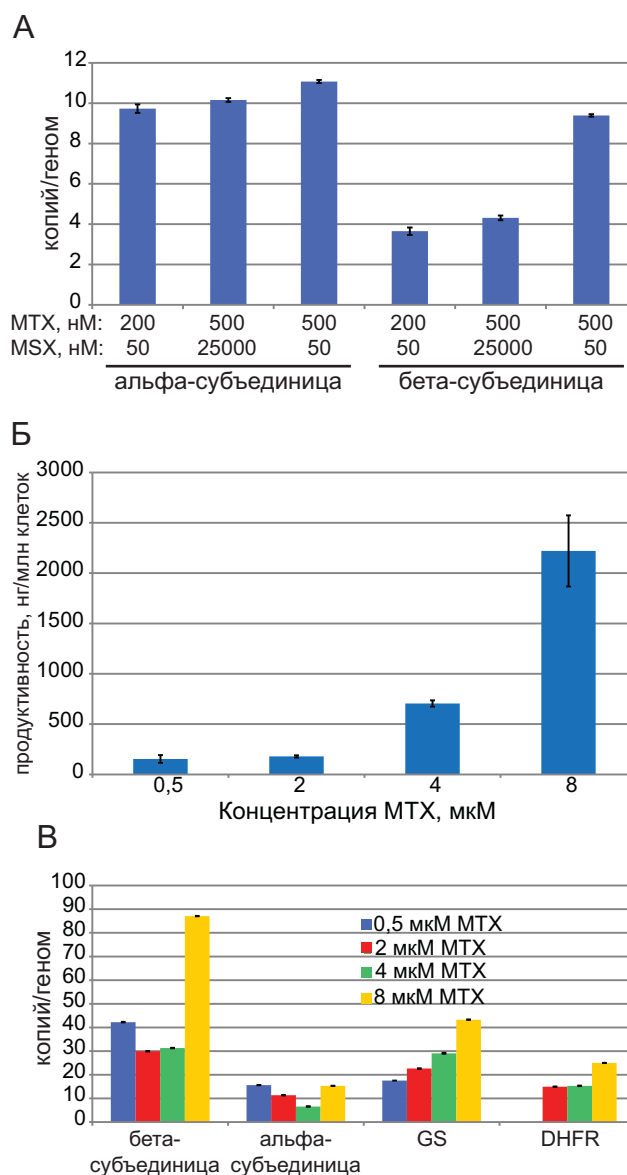


Рисунок 2. Динамика копийности генов альфа- и бета-субъединиц лютеинизирующего гормона в геноме стабильно трансфицированных клеток CHO и продуктивность популяций клеток при увеличении концентрации MTX и MSX.

(А) Динамика копийности генов при одновременном повышении уровней MTX и MSX.

(Б) Изменение продуктивности клеток при последовательном повышении концентрации MTX.

(В) Зависимость копийности генетических конструкций в геноме от концентрации MTX методом ПЦР-РВ.

Данные приведены как среднее, $n = 3-4$ для ПЦР-РВ, $n = 2$ для ИФА, планки погрешностей соответствуют стандартному отклонению.

Figure 2. Gene copy numbers of alpha and beta subunits of luteinizing hormone in the genome of stably transfected CHO cells and cells population productivity at increasing concentrations of MTX and MSX.

(A) The number of gene copies as it changes with increasing concentrations of MTX and MSX.

(B) Changes in the cell productivity with increasing concentrations of MTX.

(B) The number of copies of genetic constructs in the genome as it changes with increasing concentrations of MTX (detected with RT-PCR).

The mean values are presented, $n = 3-4$ for RT-PCR, $n = 2$ for ELISA, the error bars depict the standard deviations.

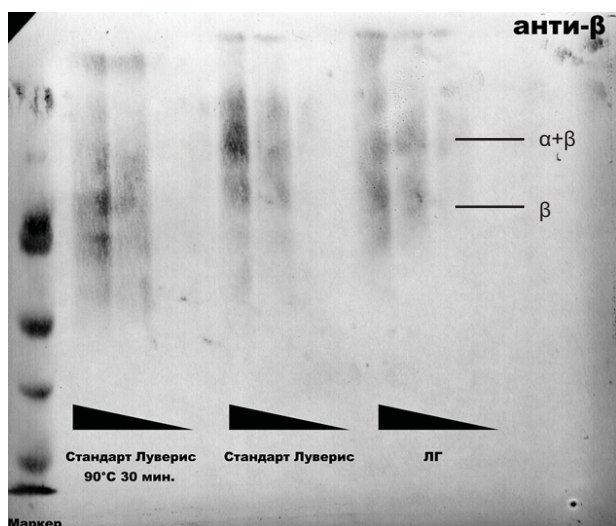


Рисунок 3. Иммуноблоттинг с антителами к бета-субъединице секретируемого лютеинизирующего гормона человека для поликлональной популяции клеток после амплификации под действием МТХ. Расположение дорожек: 1 – маркер, 2-3 – 4 нг и 2 нг Луверис после 30 минут инкубации при +95°C; 4-5 – 4 нг и 2 нг Луверис без нагревания; 6-8 – 4 нг, 2 нг и 1 нг ЛГ в кондиционированной среде, без нагревания. Молекулярные массы указаны в кДа.

Figure 3. Immunoblotting with antibodies to the beta subunit of human luteinizing hormone secreted by a polyclonal population of cells after the MTX-induced amplification. Track identification (left to right): 1 – marker, 2-3 – 4 ng and 2 ng Luveris after 30 minutes incubation at +95°C; 4-5 – 4 ng and 2 ng Luveris without heating; 6-8 – 4 ng, 2 ng and 1 ng LH in conditioned medium, without heating. Molecular masses are expressed in kDa.

увеличение копийности обоих целевых генов было зафиксировано не только для этого клона клеток, но и для клона «2».

Поскольку для выбранных шести клонов при одном шаге геномной амплификации выявлялась разнонаправленная динамика как продуктивности клеток, так и копийности целевых генов, можно предположить, что в поликлональной популяции клеток происходят аналогичные процессы, и общее повышение продуктивности клеток соответствует сильному повышению продуктивности в небольшой части клеток и отсутствию динамики продуктивности в большей части клеток. Вследствие этого раздельная геномная амплификация для клональных клеточных линий не дает существенных преимуществ по сравнению с ведением геномной амплификации в поликлональной популяции, последующему разделению клональных линий и их анализу.

Заключение

Для двух пар генетических конструкций, кодирующих гены цепей ЛГ человека, сцепленные с маркерами устойчивости DHFR и GS, были получены стабильно

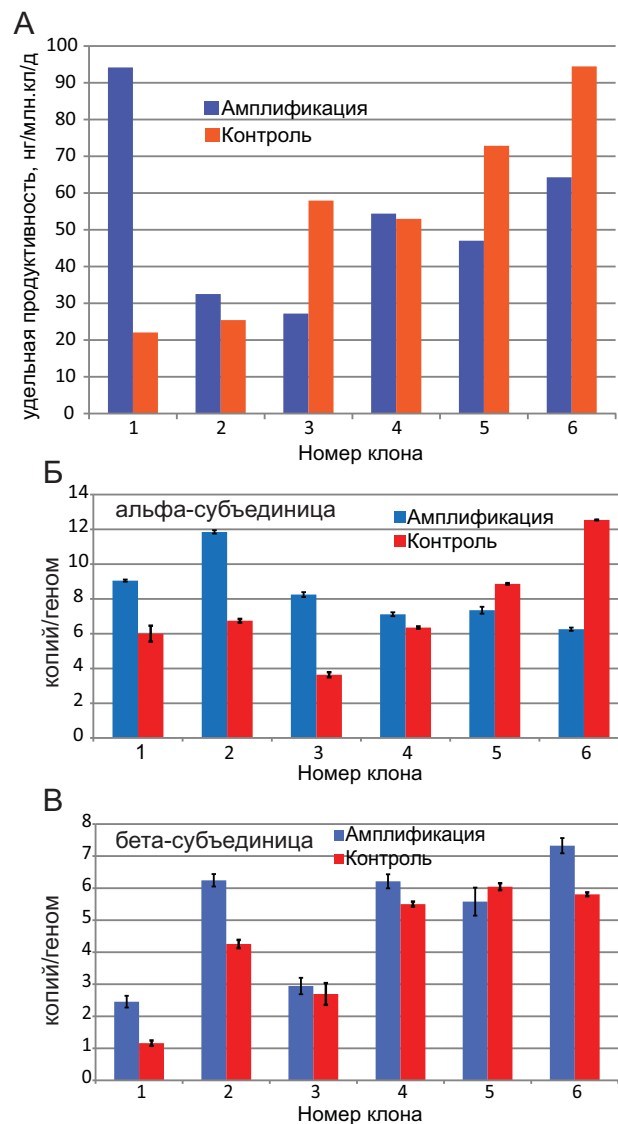


Рисунок 4. Изменение продуктивности клеток и копийности целевых генов в геноме клеток при геномной амплификации клональных клеточных линий.

(А) – продуктивность клеток по ИФА; (Б) – копийность гена альфа-субъединицы ЛГ; (В) – копийность гена бета-субъединицы ЛГ.

Данные приведены как среднее, $n = 3-4$ для ПЦР-РВ, $n = 2$ для ИФА, планки погрешностей соответствуют стандартному отклонению.

Figure 4. Changes in the cell productivity and the number of target genes copies without and with the genomic amplification of clonal cell lines.

(А) – cell productivity as tested with ELISA; (Б) – the number of gene copies of the LH alpha-subunit gene; (В) – the number of gene copies of the LH beta-subunit gene.

The mean values are presented, $n = 3-4$ for RT-PCR, $n = 2$ for ELISA, the error bars depict the standard deviations.

трансфицированные популяции клеток CHO с удельной продуктивностью 0,3 пг/клетка/день для комбинации генетических конструкций, в которой ген цепи альфа был связан с маркером устойчивости DHFR (популяция LHA), и 0,1 пг/клетка/день для комбинации

ции, в которой ген цепи альфа был связан с маркером устойчивости GS (популяция LHB). Для поликлональной популяции клеток LHB была проведена амплификация целевых генов в геноме под действием возрастающих концентраций МТХ, и было установлено, что продуктивность клеток многократно возрастает при увеличении концентрации МТХ до 8 мкМ.

Таким образом, нами была продемонстрирована возможность ко-амплификации пары генов, сцепленных с различными селекционными маркерами в составе векторных плазмид семейства p1.1 и ко-трансфицированных в клетки СНО. Для клональных клеточ-

ных линий, полученных из популяции LHB, был продемонстрирован рост продуктивности у одной из шести исследованных линий в ответ на добавление возрастающих концентраций метотрексата. Можно заключить, что ко-амплификация пары целевых генов в геноме клеток-продуцентов является достаточно частым событием для выбранных нами векторных плазмид. В результате выполнения работы были получены различные клеточные линии, секретирующие рекомбинантный ЛГ человека в больших количествах (до 4 мг/л) и потенциально пригодные для создания промышленной клеточной линии-продуцента ЛГ человека.

Литература:

- Munoz E., Bosch E., Fernandez I., Portela S., Ortiz G., Remohi J., Pellicer A. The role of LH in ovarian stimulation. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (3): 409-16.
- Leao Rde B., Esteves S.C. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69 (4): 279-93.
- Ata B., Seli E. Strategies for Controlled Ovarian Stimulation in the Setting of Ovarian Aging. *Semin Reprod Med.* 2015; 33 (6): 436-48.
- Bleau N., Agdi M., Son W., Tan S., Dahan M.H. A Comparison of Outcomes from In Vitro Fertilization Cycles Stimulated with Follicle Stimulating Hormone Plus either Recombinant Luteinizing Hormone or Human Menopausal Gonadotropins in Subjects Treated with Long Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Protocols. *Int J Fertil Steril.* 2017; 11 (2): 79-84.
- Mullen M.P., Cooke D., Crow M. Structural and functional roles of FSH and LH as glycoproteins regulating reproduction in mammalian species. In: *Gonadotropin [Ed. J. Vizcarra]. Chapter 8. InTech: International Publisher.* 2013: 155-80.
- Воробьев И.И., Орлова Н.А., Ковнир С.В., Ходак Ю.А. Плазмида для экспрессии в клетках СНО рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) человека, плазмида для экспрессии в клетках СНО бета-субъединицы рекомбинантного ФСГ человека, клетка СНО – продуцент рекомбинантного ФСГ человека и способ получения указанного гормона. *Патент РФ № 2560596.* 2015; Бюл. № 23. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/256/2560596.html> [Дата доступа: 20.05.2017].
- Orlova N.A., Kovnir S.V., Hodak J.A., Vorobiev I.I., Gabibov A.G., Skryabin K.G. Improved elongation factor-1 alpha-based vectors for stable high-level expression of heterologous proteins in Chinese hamster ovary cells. *BMC Biotechnol.* 2014; 14: 56.
- Bochkov Y.A., Palmenberg A.C. Translational efficiency of EMCV IRES in bicistronic vectors is dependent upon IRES sequence and gene location. *Biotechniques.* 2006; 41 (3): 283-284, 286, 288 passim.
- Almo S.C., Love J.D. Better and faster: improvements and optimization for mammalian recombinant protein production. *Curr Opin Struct Biol.* 2014; 26: 39-43.
- Jazayeri S.H., Amiri-Yekta A., Gourabi H., Abd Emami B., Halfinezhad Z., Abolghasemi S. et al. Comparative Assessment on the Expression Level of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone (FSH) in Serum-Containing Versus Protein-Free Culture Media. *Mol Biotechnol.* 2017; 37 (4): 1-9. DOI: 10.1007/s12033-017-0037-4.
- Nakamura Y., Gojobori T., Ikemura T. Codon usage tabulated from international DNA sequence databases: status for the year 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000; 28 (1): 292.
- Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak C. et al. Approaches to Controlled Co-Amplification of Genes for Production of Biopharmaceuticals: Study of the Insertion and Amplification Dynamics of Genetic Cassettes in the Genome of Chinese Hamster Ovary Cells during Co-Expression of Compatible Pair of Plasmids. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 163 (2): 245-9.
- Ковнир С.В., Орлова Н.А., Воробьев И.И. и др. Плазмида для экспрессии рекомбинантного фактора свёртываемости крови IX человека, клетка СНО – продуцент рекомбинантного фактора свёртываемости крови IX человека и способ получения указанного фактора. *Патент РФ № 2585532.* 2015; Бюл. № 15. URL: <https://euid.ru/rid/216.015.4457.html> [Дата доступа: 20.05.2017].
- Urlaub G., Kas E., Carothers A.M., Chasin L.A. Deletion of the diploid dihydrofolate reductase locus from cultured mammalian cells. *Cell.* 1983; 33 (2): 405-12.
- Gonadotropins in Subjects Treated with Long Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Protocols. *Int J Fertil Steril.* 2017; 11 (2): 79-84.
- Mullen M.P., Cooke D., Crow M. Structural and functional roles of FSH and LH as glycoproteins regulating reproduction in mammalian species. In: *Gonadotropin [Ed. J. Vizcarra]. Chapter 8. InTech: International Publisher.* 2013: 155-80.
- Vorobiev I.I., Orlova N.A., Kovnir S.V., Khodak Yu.A. Plasmid for expression in CHO cells of recombinant human follicle stimulating hormone (FSH), a plasmid for expression in CHO cells of the beta subunit of recombinant human FSH, a CHO-producer of recombinant human FSH, and a method for producing said hormone [Plazmida dlya ekspressii v kletkah SNO rekombinantnogo follikulostimuliruyushchego gormona (FSG) cheloveka, plazmida dlya ekspressii v kletkah SNO beta-sub'ediny rekombinantnogo FSG cheloveka, kletka SNO – producent rekombinantnogo FSG cheloveka i sposob polucheniya ukazannogo gormona]. *Patent RF № 2560596.* 2015; Byul. № 23. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/256/2560596.html> (in Russian) [Accessed: 20.05.2017].
- Orlova N.A., Kovnir S.V., Hodak J.A., Vorobiev I.I., Gabibov A.G., Skryabin K.G. Improved elongation factor-1 alpha-based vectors for stable high-level expression of heterologous proteins in Chinese hamster ovary cells. *BMC Biotechnol.* 2014; 14: 56.
- Bochkov Y.A., Palmenberg A.C. Translational efficiency of EMCV IRES in bicistronic vectors is dependent upon IRES sequence and gene location. *Biotechniques.* 2006; 41 (3): 283-284, 286, 288 passim.

References:

- Munoz E., Bosch E., Fernandez I., Portela S., Ortiz G., Remohi J., Pellicer A. The role of LH in ovarian stimulation. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13 (3): 409-16.
- Leao Rde B., Esteves S.C. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69 (4): 279-93.
- Ata B., Seli E. Strategies for Controlled Ovarian Stimulation in the Setting of Ovarian Aging. *Semin Reprod Med.* 2015; 33 (6): 436-48.
- Bleau N., Agdi M., Son W., Tan S., Dahan M.H. A Comparison of Outcomes from In Vitro Fertilization Cycles Stimulated with Follicle Stimulating Hormone Plus either Recombinant Luteinizing Hormone or Human Menopausal

9. Almo S.C., Love J.D. Better and faster: improvements and optimization for mammalian recombinant protein production. *Curr Opin Struct Biol.* 2014; 26: 39-43.
10. Jazayeri S.H., Amiri-Yekta A., Gourabi H., Abd Emami B., Halfinezhad Z., Abolghasemi S. et al. Comparative Assessment on the Expression Level of Recombinant Human Follicle-Stimulating Hormone (FSH) in Serum-Containing Versus Protein-Free Culture Media. *Mol Biotechnol.* 2017; 37 (4): 1-9. DOI: 10.1007/s12033-017-0037-4.
11. Nakamura Y., Gojobori T., Ikemura T. Codon usage tabulated from international DNA sequence databases: status for the year 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000; 28 (1): 292.
12. Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak C. et al. Approaches to Controlled Co-Amplification of Genes for Production of Biopharmaceuticals: Study of the Insertion and Amplification Dynamics of Genetic Cassettes in the Genome of Chinese Hamster Ovary Cells during Co-Expression of Compatible Pair of Plasmids. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 163 (2): 245-9.
13. Kovnir S.V., Orlova N.A., Vorobiev I.I. et al. Plasmid for expression of recombinant factor IX blood coagulability, CHO cell – producer of recombinant factor IX blood coagulability and the method of obtaining this factor [Plazmida dlya ekspressii rekombinantnogo faktora svyortyvaemosti krovi IX cheloveka, kletka SNO – producent rekombinantnogo faktora svyortyvaemosti krovi IX cheloveka i sposob polucheniya ukazannogo faktora]. *Patent RF* № 2585532. 2015; Byul. № 15. URL: <https://edrid.ru/rid/216.015.4457.html> (in Russian) [Accessed: 20.05.2017].
14. Urlaub G., Kas E., Carothers A.M., Chasin L.A. Deletion of the diploid dihydrofolate reductase locus from cultured mammalian cells. *Cell.* 1983; 33 (2): 405-12.

Сведения об авторах:

Надежда Александровна Орлова – к.б.н., научный сотрудник лаборатории биоинженерии клеток млекопитающих ФГУ «ФИЦ «ФОБ» РАН». Адрес: пр. 60-летия Октября, 7, корп. 1, Москва, Россия, 117312. E-mail: nobiol@gmail.com.

Сергей Владимирович Ковнир – к.б.н., научный сотрудник лаборатории биоинженерии клеток млекопитающих ФГУ «ФИЦ «ФОБ» РАН». Адрес: пр. 60-летия Октября, 7, корп. 1, Москва, Россия, 117312. E-mail: kovnir.serge@gmail.com.

Юлия Александровна Ходак – к.б.н., научный сотрудник лаборатории биоинженерии клеток млекопитающих ФГУ «ФИЦ «ФОБ» РАН». Адрес: пр. 60-летия Октября, 7, корп. 1, Москва, Россия, 117312. E-mail: salix@gmail.com.

Михаил Александрович Ползиков – к.х.н., генеральный директор ООО «АйВиФарма». Адрес: Научный проезд, 20, стр. 2, Москва, Россия, 117246. E-mail: mikhael.polzikov@gmail.com.

Воробьев Иван Иванович – к.х.н., доцент, зав. лабораторией биоинженерии клеток млекопитающих ФГУ «ФИЦ «ФОБ» РАН». Адрес: пр. 60-летия Октября, 7, корп. 1, Москва, Россия, 117312. E-mail: ptichman@gmail.com.

About the authors:

Nadezhda Alexandrovna Orlova – PhD, Research Associate, Laboratory of Bioengineering of Mammalian Cells, FRC FB RAS. Address: pr. 60-letiya Oktyabrya, 7, korp. 1, Moscow, Russia, 117312. E-mail: nobiol@gmail.com.

Sergey Vladimirovich Kovnir – PhD, Research Associate, Laboratory of Bioengineering of Mammalian Cells, FRC FB RAS. Address: pr. 60-letiya Oktyabrya, 7, korp. 1, Moscow, Russia, 117312. E-mail: kovnir.serge@gmail.com.

Yulia Alexandrovna Khodak – PhD, Research Associate, Laboratory of Bioengineering of Mammalian Cells, FRC FB RAS. Address: pr. 60-letiya Oktyabrya, 7, korp. 1, Moscow, Russia, 117312. E-mail: E-mail: salix@gmail.com.

Mikhail Alexandrovich Polzikov – PhD, General Director of IVFarma LLC. Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246. E-mail: mikhael.polzikov@gmail.com.

Vorobiev Ivan Ivanovich – PhD, Associate Professor, Head of Laboratory of Bioengineering of Mammalian Cells, FRC FB RAS. Address: pr. 60-letiya Oktyabrya, 7, korp. 1, Moscow, Russia, 117312. E-mail: ptichman@gmail.com.

Работа выполнена при поддержке РФФИ 16-34-01026 и 16-34-60242.

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА

Подгорная А.В., Махмутахмедов А.Ш.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

Резюме

Бактериальный вагиноз во время беременности помимо нарушения флоры влагалища сопровождается изменением баланса цитокинов и антимикробных пептидов. **Цель** настоящего исследования заключалась в изучении бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифического иммунитета влагалища во II и III триместрах беременности у женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом и при нормальном течении гестации. **Материалы и методы.** Обследовано 40 беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом, составивших первую группу наблюдения, и 40 здоровых женщин в период гестации, включенных во вторую группу. Средний срок беременности на начало исследования составил $14,8 \pm 2,0$ недель. В обеих группах осуществляли анализ клинических и лабораторных характеристик биоценоза, качественного и количественного состава влагалищной флоры, определяли содержание β -дефензина-2 (HBD-2), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- γ (ИНФ- γ) в смывах из влагалища. **Результаты.** Обнаружено сохранение умеренного дисбиоза влагалища у большинства беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом при сроке 30 недель за счет увеличения относительного содержания отдельных видов анаэробных микроорганизмов. В то же время в обеих группах в начале III триместра выявлено увеличение общего количества лактобактерий с преобладанием *L. crispatus* у здоровых женщин и доминированием *L. iners* у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом. При оценке уровней изученных цитокинов и антимикробного белка статистически значимых изменений в их концентрации у пациенток с рецидивирующим бактериальным вагинозом в динамике беременности выявлено не было. При этом отмечено снижение уровней HBD-2, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- γ у женщин данной группы по сравнению со здоровыми беременными в сопоставимые сроки гестации, что повышает риск последующих рецидивов заболевания. **Заключение.** У беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и при нормальном течении гестации наблюдается увеличение абсолютного количества лактобактерий во влагалище в III триместре с отсутствием статистически значимых изменений остальных характеристик бактериального, антимикробного и цитокинового компонентов неспецифического иммунитета женского репродуктивного тракта.

Ключевые слова

Бактериальный вагиноз, беременность, антимикробные пептиды, цитокины, неспецифический иммунитет.

Статья поступила: 10.08.2017 г.; в доработанном виде: 01.09.2017 г.; принята к печати: 25.09.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Подгорная А.В., Махмутахмедов А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 43-49. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.043-049.

VAGINAL BIOGENOSIS IN PREGNANT WOMEN

Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh.

Siberian State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Tomsk

Summary

*Bacterial vaginosis developing in pregnancy is associated with abnormal vaginal flora and with an imbalance of cytokines and antimicrobial peptides. The aim of this research was to study the bacterial, cytokine and antimicrobial components of the vaginal nonspecific immune system in the second and third trimesters of pregnancy among patients with recurrent bacterial vaginosis. Materials and methods. The study included 40 pregnant women with recurrent bacterial vaginosis (Group 1), and 40 healthy pregnant women with no signs of vaginosis (Group 2). At the onset of this study, the average gestational age among the selected women was 14.8 ± 2.0 weeks. We analyzed clinical and laboratory parameters of bacterial vaginosis, qualitative and quantitative characteristics of the vaginal flora, the levels of β -defensin-2 (HBD-2), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), and interferon- γ (INF- γ) in vaginal washouts. Results. The pregnant women with recurrent bacterial vaginosis tested at the 30th week of gestation, had moderate vaginal dysbiosis caused by an increased number of anaerobic microorganisms. Along with that, at the beginning of the third trimester, the number of lactobacillus bacteria increased in both Group 1 and Group 2. Notably, the predominant species in the healthy women samples was *L. crispatus* whereas in patients with recurrent bacterial vaginosis that was *L. iners*. There were no changes in the levels of cytokines and antimicrobial peptide between the second and third trimester in women with recurrent bacterial vaginosis. In this group (Group 1), however, the levels of HBD-2, IL-1 β , IL-6, IL-10, INF- γ were lower in comparison with healthy pregnant women (Group 2), which can be seen as a risk factor of further returns of the disease. Conclusion. Pregnant women with recurrent bacterial vaginosis as well as women with normal course of gestation have an increased presence of lactobacilli bacteria in their vagina during the third trimester of gestation. No other changes in the bacterial, antimicrobial and cytokine components of the nonspecific immune system in the female reproductive tract were found.*

Key words

Bacterial vaginosis, pregnancy, antimicrobial peptides, cytokines, nonspecific immunity.

Received: 10.08.2017; in the revised form: 01.09.2017; accepted: 25.09.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh. Vaginal biocenosis in pregnant women. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2017; 11 (3): 43-49 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.043-049.

Corresponding author

Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

E-mail: an_podgornaya@mail.ru (Podgornaya A.V.).

Введение

Поддержание нормоценоза влагалища обеспечивается адекватным взаимодействием бактериального, цитокинового и антимикробного звеньев неспецифического иммунитета репродуктивного тракта. Нормальное течение беременности характеризуется доминированием лактобактерий с уменьшением количества аэробных и анаэробных микроорганизмов

преимущественно к III триместру, а так же увеличением продукции антимикробных пептидов и цитокинов влагалища [1, 2]. С другой стороны, при развитии бактериального вагиноза (БВ) изменение микрофлоры влагалища оказывает влияние на другие компоненты защитной системы репродуктивного тракта со снижением антимикробной и увеличением провоспалительной активности [3-5]. Показано уменьшение

выработки дефензинов на фоне увеличения продукции интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- γ (ИНФ- γ) [6-8].

Цель исследования заключалась в изучении бактериального, цитокинового и антимикробного компонентов неспецифического иммунитета влагалища во II и III триместрах беременности у женщин с рецидивирующим БВ и при нормальном течении гестации.

Материалы и методы

Обследовано 80 беременных в $14,8 \pm 2,0$ недель гестации (от 13 до 20 недель). Первую группу составили 40 беременных с рецидивирующим БВ в период ремиссии с наличием не менее двух подтвержденных эпизодов заболевания за истекший период беременности. Вторая группа сформирована из 40 здоровых беременных. После родов первая группа пациенток была разделена на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия повторных эпизодов заболевания от момента вступления в исследование до конца гестации. В исследование не включались беременные с наличием инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела репродуктивного тракта другой этиологии, в числе которых заболевания, передающиеся половым путем, кандидоз, аэробные вагиниты.

Изучали клинические и лабораторные характеристики биоценоза, качественный и количественный состав влагалищной флоры, определяли содержание β -дефензина-2 (HBD-2), ИЛ-1 β , интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ- γ в смывах из влагалища. Отбор материала для лабораторного исследования осуществляли на этапе включения в исследование и в 30 недель беременности.

Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Содержание микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма абсолютного количества ДНК. Относительное количество отдельных видов бактерий вычисляли как логарифм отношения количества определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы (ОБМ). Содержание анаэробов в значениях менее -2 расценивалось как доля этих бактерий в ОБМ менее 1%. Величины от -2 до -1, от -1 до -0,4, от -0,4 и выше указывали на долю анаэробов в ОБМ 1-10%, 10-40% и более 40%, соответственно.

Определение уровня HBD-2 и цитокинов проводили с помощью иммуноферментного анализа наборами ELISA и Bender MedSystems (БиоХимМак, Россия) по рекомендуемой производителями методике.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионной программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Использовались методы описательной статистики с вычислением центральных тенденций и их размаха для количественных переменных, процентной доли признака для качественных

данных. Результаты выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q_{25} ; Q_{75}], среднего арифметического (M), его стандартного отклонения (σ) и в процентах. Для сравнения групп по количественным переменным применяли непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых групп. По качественным признакам группы сопоставляли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрастным характеристикам, сроку гестации и паритету. В ранее проведенной работе были показаны особенности биоценоза влагалища при рецидивирующем течении бактериального вагиноза во II триместре беременности, проявляющиеся в сохранении отдельных лабораторных признаков заболевания у 87,5% пациенток, присутствием умеренного дисбиоза у 80% женщин с преобладанием *L. iners* и увеличением относительного содержания видов *Megasphaera*, *Veillonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Fusobacterium* [9].

Анализ встречаемости лабораторных критериев БВ в III триместре беременности не выявил статистически значимых различий по сравнению с первой половиной беременности, несмотря на уменьшение абсолютного количества случаев повышенного pH, наличия ключевых клеток и положительного аминного теста в обеих группах (**табл. 1**).

При этом сравнение показателей у пациенток первой и второй групп в 30 недель обнаружило статистически значимое увеличение pH у женщин с БВ и отсутствие значимых изменений других показателей. Таким образом, с увеличением срока гестации не произошло значимых изменений в частоте встречаемости лабораторных признаков дисбиоза влагалища с сохранением повышенного pH у беременных с рецидивирующим БВ, что, вероятно, определяется особенностями бактериального состава.

Сравнение микрофлоры влагалища в различные периоды беременности выявило увеличение абсолютного и относительного количества лактобактерий в III триместре в обеих группах при стабильности показателей ОБМ у здоровых женщин и увеличении ОБМ у пациенток с рецидивирующим БВ (**табл. 2**).

Несмотря на это, у 75% пациенток первой группы сохранялось состояние умеренного дисбиоза со снижением доли лактобактерий в ОБМ менее 80%. При этом показатели ОБМ и *Lactobacillus* spp. в 30 недель были достоверно ниже по сравнению со здоровыми беременными.

По-прежнему преобладающим штаммом лактобактерий у женщин с рецидивирующим БВ являлись *L. iners* по сравнению с *L. crispatus* для здоровых беременных. При этом увеличение общего количества лактобактерий в первой группе произошло за счет

Критерии	Группа 1 (n = 40)		p*	Группа 2 (n = 40)		p [#]	p ^к
	13-20 недель n (%)	30 недель n (%)		13-20 недель n (%)	30 недель n (%)		
pH более 4,4	33 (82,5%)	9 (72,5%)	0,174	6 (15,0 %)	3 (7,5%)	0,379	0,015
Ключевые клетки	9 (25,5%)	5 (12,5%)	0,288	5 (12,5%)	3 (7,5%)	0,416	0,416
Положительный аминный тест	16 (40,0%)	10 (25,0%)	0,220	3 (7,5%)	2 (5,0%)	0,459	0,272

Таблица 1. Лабораторные критерии бактериального вагиноза у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых беременных.

Примечание: p* – достоверность различий между пациентками первой группы во II и III триместрах беременности;
p[#] – достоверность различий между пациентками второй группы во II и III триместрах беременности;
p^к – достоверность различий между пациентками первой и второй групп в III триместре беременности.

Table 1. Laboratory parameters of bacterial vaginosis in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis and in healthy pregnant women.

Note: p* – significance of the differences between women in Group 1 in the II and III trimesters of pregnancy;
p[#] – significance of the differences between women in Group 2 in the II and III trimesters of pregnancy;
p^к – significance of the differences between women in Group 1 and Group 2 in the III trimester of pregnancy.

Показатели, Ig	Группа 1 (n = 40)		p*	Группа 2 (n = 40)		p [#]	p ^к
	13-20 недель	30 недель		13-20 недель	30 недель		
Общая бактериальная масса	7,0 ± 0,4	7,3 ± 0,3	< 0,001	7,6 ± 0,3	7,7 ± 0,2	0,199	< 0,001
Lactobacillus spp.	6,7 ± 0,3	7,0 ± 0,4	< 0,001	7,6 ± 0,2	7,7 ± 0,2	0,033	< 0,001

Таблица 2. Содержание лактобактерий и общая бактериальная масса во влагалище у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых беременных в разные сроки гестации (M ± σ).

Примечание: p* – достоверность различий между пациентками первой группы во II и III триместрах беременности;
p[#] – достоверность различий между пациентками второй группы во II и III триместрах беременности;
p^к – достоверность различий между пациентками первой и второй групп в III триместре беременности.

Table 2. The total bacterial mass and content of lactobacilli in the vagina of pregnant women with recurrent bacterial vaginosis and in healthy pregnant women at different gestation periods (M ± σ).

Note: p* – significance of the differences between women in Group 1 in the II and III trimesters of pregnancy;
p[#] – significance of the differences between women in Group 2 in the II and III trimesters of pregnancy;
p^к – significance of the differences between women in Group 1 and Group 2 in the III trimester of pregnancy.

Показатели, Ig	Группа 1 (n = 40)		p*	Группа 2 (n = 40)		p [#]	p ^к
	13-20 недель	30 недель		13-20 недель	30 недель		
L. crispatus	5,5 ± 1,3	6,3 ± 1,0	< 0,001	7,5 ± 0,2	7,6 ± 0,2	< 0,001	< 0,001
L. iners	6,4 ± 0,8	6,8 ± 0,5	< 0,001	4,3 ± 0,9	4,5 ± 0,7	0,333	< 0,001

Таблица 3. Содержание отдельных видов лактобактерий во влагалище у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых беременных в разные сроки гестации (M ± σ).

Примечание: p* – достоверность различий между пациентками первой группы во II и III триместрах беременности;
p[#] – достоверность различий между пациентками второй группы во II и III триместрах беременности;
p^к – достоверность различий между пациентками первой и второй групп в III триместре беременности.

Table 3. The content of individual lactobacillus species in the vagina of pregnant women with recurrent bacterial vaginosis and in healthy pregnant women at different gestation periods (M ± σ).

Note: p* – significance of the differences between women in Group 1 in the II and III trimesters of pregnancy;
p[#] – significance of the differences between women in Group 2 in the II and III trimesters of pregnancy;
p^к – significance of the differences between women in Group 1 and Group 2 in the III trimester of pregnancy.

обоих видов, а во второй группе наблюдалось увеличение только *L. crispatus* при отсутствии статистически значимого изменения содержания *L. iners* (табл. 3).

Состояние умеренного дисбиоза у беременных с рецидивирующим БВ поддерживается не только за счет снижения лактобацилл, но и сохраняющимся в

30 недель увеличением относительного количества отдельных видов анаэробов (*Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*) по сравнению с первой группой (табл. 4).

В III триместре микроорганизмы видов *Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister* составили около 25% от общего количества бактерий во влагалище у пациенток с БВ; на *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium* пришлось приблизительно 20%, что значительно превысило показатели у здоровых беременных. Данная отличительная черта микроценоза влагалища с большой процентной долей отдельных видов анаэробов может быть связана как с врожденными особенностями микробиома влагалища, так и вызвана влиянием других звеньев неспецифического иммунитета половых путей, в частности, цитокинового.

Анализ цитокинового и антимикробного состава влагалища у обследованных женщин не выявил статистически значимых различий в изученных показателях в различные периоды беременности (табл. 5).

Сравнение показателей в 30 недель выявило более высокие значения НВД-2, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ-γ у здоровых беременных, что аналогично различиям во II триместре, изложенным в предыдущей работе [9]. Разницы в содержании ИЛ-4 и ИЛ-8 не обнаружено.

Среди пациенток первой группы были выделены 12 женщин (30%) с рецидивом БВ в период от момента

включения в исследование до родов. При этом повторные эпизоды заболевания были зарегистрированы у 65% до 28 недель, у оставшихся 35% – после указанного срока гестации. Анализ лабораторных признаков бактериального вагиноза показал наличие повышенного pH у 100% пациенток в данной подгруппе ($p = 0,064$ и $p = 0,025$ для II и III триместров, соответственно), в то время как статистически значимых различий в частоте встречаемости ключевых клеток и положительного аминного теста не было получено. Микрофлора влагалища у женщин данной группы характеризовалась статистически значимым более низким содержанием лактобактерий в III триместре ($6,8 \pm 0,3$ у пациенток с рецидивом БВ против $7,1 \pm 0,4$ у женщин с последующим безрецидивным периодом; $p = 0,011$). Статистически значимых различий по уровню ОБМ и общему количеству лактобацилл во II триместре не выявлено. Несмотря на отсутствие изменений в содержании *L. crispatus* и *L. iners*, установлено наличие *L. iners* у 100%, а *L. crispatus* – только у 25% ($p = 0,003$) и 33,3% ($p = 0,017$) женщин с последующими рецидивами во II и III триместрах, что, в свою очередь, может являться одной из причин возникновения повторных эпизодов заболевания. Также было обнаружено повышение относительного содержания отдельных видов анаэробов во II триместре при рецидивах: *Sneathia* spp./*Leptotrihia* spp./*Fusobacterium* spp.

Виды бактерий lg[N/ОБМ]▼	Группа 1 (n = 40)		p*	Группа 2 (n = 40)		p#	p&
	13-20 недель	30 недель		13-20 недель	30 недель		
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	-3,0 ± 0,7	-3,2 ± 0,6	0,192	-3,0 ± 0,5	-3,2 ± 0,3	0,154	0,806
<i>Atopobium vaginae</i>	-3,1 ± 0,4	-3,2 ± 0,2	0,344	-2,9 ± 0,4	-3,0 ± 0,3	0,193	0,075
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	-2,9 ± 0,8	-3,1 ± 0,4	0,295	-3,1 ± 0,7	-3,3 ± 0,6	0,247	0,308
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veilonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	-0,7 ± 0,4	-0,7 ± 0,1	0,570	-3,7 ± 0,7	-3,6 ± 0,6	0,689	< 0,001
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrihia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	-0,8 ± 0,4	-0,8 ± 0,1	0,740	-3,6 ± 0,8	-3,5 ± 0,6	0,498	< 0,001
<i>Eubacterium</i> spp.	-3,0 ± 0,5	-3,4 ± 0,5	0,063	-3,2 ± 0,4	-3,4 ± 0,5	0,220	0,753
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-3,2 ± 0,2	-3,2 ± 0,2	0,460	-3,0 ± 0,3	-3,3 ± 0,6	0,079	0,902
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	-2,8 ± 0,7	-3,2 ± 0,5	0,073	-3,0 ± 0,5	-3,1 ± 0,4	0,216	0,275

Таблица 4. Относительное содержание анаэробных микроорганизмов во влагалище у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых беременных в разные сроки гестации (M ± σ).

Примечание: lg[N/ОБМ]▼ – логарифм отношения количества микроорганизма к общей бактериальной массе;

p* – достоверность различий между пациентками первой группы во II и III триместрах беременности;

p# – достоверность различий между пациентками второй группы во II и III триместрах беременности;

p& – достоверность различий между пациентками первой и второй групп в III триместре беременности.

Table 4. Proportion of anaerobic microorganisms in the vagina of pregnant women with recurrent bacterial vaginosis and in healthy pregnant women at different gestation periods (M ± σ).

Note: lg[N/ОБМ]▼ – the logarithm of the ratio “the number of bacteria to total bacterial mass”;

p* – significance of the differences between women in Group 1 in the II and III trimesters of pregnancy;

p# – significance of the differences between women in Group 2 in the II and III trimesters of pregnancy;

p& – significance of the differences between women in Group 1 and Group 2 in the III trimester of pregnancy.

Показатели	Группа 1 (n = 40)		p*	Группа 2 (n = 40)		p [#]	p ^Δ
	13-20 недель	30 недель		13-20 недель	30 недель		
ИЛ-1β, пг/мл	17,8 [0; 66,6]	31,8 [0; 91,8]	0,136	98,7 [30,9; 136,6]	102,3 [45,3; 146,6]	0,169	< 0,001
ИЛ-4, пг/мл	0 [0; 137,8]	0 [0; 150,4]	0,305	0 [0; 132,7]	0 [0; 135,8]	0,809	0,668
ИЛ-6, пг/мл	2,2 [0; 6,8]	2,8 [0; 6,6]	0,140	21,1 [0; 31,4]	19,6 [0; 31,7]	0,165	< 0,001
ИЛ-8, пг/мл	0 [0; 27,1]	0 [0; 65,4]	0,279	0 [0; 35,5]	0 [0; 45,7]	0,910	0,792
ИЛ-10, пг/мл	6,9 [0; 25,2]	6,5 [0; 25,7]	0,879	35,9 [0; 63,2]	41,6 [0; 54,3]	0,732	< 0,001
ИНФ-γ, пг/мл	2,0 [0; 7,7]	4,3 [0; 6,7]	0,829	9,3 [0; 31,1]	13,2 [0; 34,6]	0,852	< 0,001
HBD-2, пг/мл	0 [0; 692,0]	240,0 [0; 744,0]	0,198	1409,5 [312; 1709,5]	1508 [316; 1638]	0,505	< 0,001

Таблица 5. Содержание цитокинов и β-дефензина-2 во влагалище у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и у здоровых беременных в разные сроки гестации (Me [Q₂₅; Q₇₅]).

Примечание: p* – достоверность различий между пациентками первой группы во II и III триместрах беременности;

p[#] – достоверность различий между пациентками второй группы во II и III триместрах беременности;

p^Δ – достоверность различий между пациентками первой и второй групп в III триместре беременности.

Table 5. The concentrations of cytokines and β-defensin-2 in the vagina of pregnant women with recurrent bacterial vaginosis and in healthy pregnant women at different gestation periods (Me [Q₂₅; Q₇₅]).

Note: p* – significance of the differences between women in Group 1 in the II and III trimesters of pregnancy;

p[#] – significance of the differences between women in Group 2 in the II and III trimesters of pregnancy;

p^Δ – significance of the differences between women in Group 1 and Group 2 in the III trimester of pregnancy.

(–0,6 ± 0,3 и –1,0 ± 0,4; p = 0,013), *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp. (–0,5 ± 0,2 и –0,9 ± 0,4; p = 0,022) у женщин с наличием и отсутствием последующих повторных эпизодов заболевания, соответственно. При этом первая группа микроорганизмов встречалась у 91,7% (p = 0,057) во II триместре и у 100% (p = 0,007) в III триместре; вторая группа микроорганизмов – у 100% пациенток с рецидивами в обоих триместрах (p = 0,001 и p < 0,001).

Анализ показателей цитокинового и антимикробного компонентов неспецифического иммунитета влагалища показал значительное снижение ИЛ-1β во II триместре (9,5 [0-31,4] и 21,1 [0-91,3] у беременных с наличием и отсутствием рецидивов; p = 0,039) и в III триместре (7,2 [0-31,8] и 56,8 [18,9-96,4] у беременных с наличием и отсутствием рецидивов; p = 0,005) и HBD-2 – 0 [0-0] и 572,0 [0-750,0] у беременных с наличием и отсутствием рецидивов на этапе включения в исследование (p = 0,001) и 109,0 [0-252,5] и 641,0 [0-809,5] у беременных с наличием и отсутст-

вием рецидивов в 30 недель (p = 0,013). По другим показателям статистической разницы не обнаружено.

Заключение

Таким образом, у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом и при нормальном течении гестации наблюдается увеличение абсолютного количества лактобактерий во влагалище в III триместре с отсутствием статистически значимых изменений остальных характеристик бактериального, антимикробного и цитокинового компонентов неспецифического иммунитета женского репродуктивного тракта. При этом беременные с рецидивирующим бактериальным вагинозом характеризуются сохранением умеренного дисбиоза с изменением кислотности влагалищного содержимого в щелочную сторону, преобладанием определенных видов лактобактерий и анаэробов, что, вероятно, определяет снижение продукции некоторых защитных факторов, тем самым повышая риск развития рецидивов заболевания.

Литература

- Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2 (1): 4.
- Anderson B.L., Mendez-Figueroa H., Dahlke J.D. et al. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208 (4): 321. e1-9.
- Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015; 42 (5): 965-76.
- Marconi C., Donders G.G., Parada C.M. et al. Do Atopobium vaginae, Megasphaera sp. and Leptotrichia sp. change the local innate immune response and sialidase activity in bacterial vaginosis? *Sex Transm Infect*. 2013; 89 (2): 167-73.
- Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., Hitti J. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1β, independent of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2015; 42 (7): 358-63.

6. Кремлёва Е.А., Бухарин О.В. Влияние IL-1β на ростовые свойства вагинальных микросимбионтов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 4: 65-9.
7. Мирошниченко Ю.А. Состояние мукозального барьера репродуктивного тракта и уровень адипокинов у женщин

при физиологической беременности: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2014: 22 с.

8. Olmos-Ortiz A., Noyola-Martinez N., Barrera D. et al. IL-10 inhibits while calcitriol reestablishes placental antimicrobial peptides gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 148: 187-93.

9. Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш., Кох Л.И. и др. Неспецифический иммунитет влагалища у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26028> [Дата доступа: 25.07.2017].

References:

1. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014; 2 (1): 4.
2. Anderson B.L., Mendez-Figueroa H., Dahlke J.D. et al. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208 (4): 321. e1-9.
3. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*. 2015; 42 (5): 965-76.
4. Marconi C., Donders G.G., Parada C.M. et al. Do Atopobium vaginae, Megasphaera sp. and Leptotrichia sp. change the local innate immune response and sialidase activity

in bacterial vaginosis? *Sex Transm Infect*. 2013; 89 (2): 167-73.

5. Mitchell C., Fredricks D., Agnew K., Hitti J. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli are associated with lower levels of vaginal interleukin-1β, independent of bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2015; 42 (7): 358-63.
6. Kremlyova E.A., Bukharin O.V. Effect of IL-1β on the growth properties of vaginal microorganisms [Vliyaniye IL-1β na rostovye svoystva vaginal'nykh mikrosimbiontov]. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2013; 4: 65-9 (in Russian).
7. Miroshnichenko Yu.A. The condition of the mucosal barrier of the reproductive tract and the level of adipokines in women with physiological pregnancy [Sostoyaniye mukozal'nogo bar'era reproduktivnogo

trakta i uroven' adipokinov u zhenshchin pri fiziologicheskoy beremennosti].

- Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Rostov-na-Donu*. 2014: 22 s (in Russian).
8. Olmos-Ortiz A., Noyola-Martinez N., Barrera D. et al. IL-10 inhibits while calcitriol reestablishes placental antimicrobial peptides gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 148: 187-93.
9. Podgornaya A.V., Makhmutkhodzaev A.Sh., Kokh L.I. et al. Nonspecific immunity of the vagina in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis [Nespecificheskij immunitet vlagalishcha u beremennykh zhenshchin s recidiviruyushchim bakterial'nym vaginozom]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; 1. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26028> (in Russian) [Accessed: 25.07.2017].

Сведения об авторах:

Подгорная Анна Валерьевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. E-mail: an_podgornaya@mail.ru.

Махмутходжаев Алишер Шавкатович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. E-mail: alisher_sh_m@mail.ru.

About the authors:

Podgornaya Anna Valerevna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SibSMU HM of RF. Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: an_podgornaya@mail.ru.

Makhmutkhodzaev Alisher Shavkatovich – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, SibSMU HM of RF. Address: Moskovskiy trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. E-mail: alisher_sh_m@mail.ru.

ПРОИЗВОДСТВО «ДИЗАЙНЕРСКИХ ЭМБРИОНОВ»: ПРАВОВОЙ И БИОЭТИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ

Понкин И.В.¹, Понкина А.А.²

¹ Институт государственной службы и управления ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Москва

² РОО «Институт государственно-конфессиональных отношений и права», Москва

Резюме

Статья посвящена исследованию «технологий производства дизайнерского эмбриона» («генетически выкроенного ребенка»), перечислению и краткому описанию этих технологий. В статье дана медико-правовая и биоэтическая оценка некоторых таких технологий, обоснованы причины противоправности ряда таких технологий.

Ключевые слова

«Дизайнерский эмбрион», медицинское право, биоэтика, эмбриология, митохондриальное пожертвование, эмбрион, ребенок на пренатальной стадии.

Статья поступила: 11.06.2017 г.; в доработанном виде: 28.07.2017 г.; принята к печати: 12.09.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Понкин И.В., Понкина А.А. Производство «дизайнерских эмбрионов»: правовой и биоэтический аспекты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 50-58. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.050-058.

«DESIGNER EMBRYOS»: LEGAL AND BIOETHICAL ASPECTS

Ponkin I.V.¹, Ponkina A.A.²

¹ Institute of Public Administration and Management Civil Service, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration under the President of RF, Moscow

² Institute of State-Confessional Relations and Law, Moscow

Summary

The article describes the developing technologies for the production of «designer embryos» also known as genetically improved babies. The authors briefly review these technologies with a special emphasis on their medical, legal and bioethical aspects. We propose and substantiate the point of view why some of these approaches may be illegal.

Key words

«Designer embryos», medical law, bioethics, embryology, mitochondrial donation, embryo, child at prenatal stage.

Received: 11.06.2017; in the revised form: 28.07.2017; accepted: 12.09.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Ponkin I.V., Ponkina A.A. «Designer embryos»: legal and bioethical aspects. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (3): 50-58 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.050-058.

Corresponding author

Address: pr. Vernadskogo, 84, Moscow, Russia, 119606.

E-mail: i@lenta.ru (Ponkin I.V.).

Введение

Развитие биомедицинских технологий в начале XXI века привело к увеличению числа экспериментов с человеческими эмбрионами, переходу от лишь идей по их «корректировке» и «модернизации» на генетическом уровне к реальной практике (практическим попыткам) и, соответственно, к появлению понятия «дизайнерский эмбрион» (иначе — «дизайнерский ребенок»).

В частности, сообщалось, что в 2016 году японский правительственный совет по биоэтике разрешил генетическую модификацию оплодотворенных человеческих яйцеклеток в научных целях, заявив, правда, о проблематичности использования таких технологий с немедицинскими целями, в частности, для изменения цвета глаз или наращивания мышечной массы [1]. Технологии так называемых митохондриальных пожертвований для производства человеческих эмбрионов — технологии производства ребенка из генетического материала трех «родителей» — уже легализованы в нескольких странах [2].

О значении понятий «технологии производства дизайнерского эмбриона» и «дизайнерский эмбрион»

В настоящее время в научной и публицистической литературе понятием «технологии производства дизайнерского эмбриона» обобщенно обозначаются

как нижеследующие биотехнологии, так и их совокупность в целом:

1) технологии предимплантационной генетической диагностики существующей совокупности (выборки) эмбрионов для отбора из них тех эмбрионов, у которых отсутствуют (предположительно отсутствуют) определенные генетические дефекты и заболевания (в том числе заболевания, сцепленные с X-хромосомой), в целях (как заявляется) предотвращения рождения детей с соответствующими генетически обусловленными дефектами или заболеваниями, а также сами технологии собственно отбора таких эмбрионов;

2) технологии вмешательства непосредственно в геном человека в целях (как заявляется) предотвращения рождения детей с соответствующими генетически обусловленными дефектами или заболеваниями (в том числе технологии так называемых митохондриальных пожертвований для производства человеческих эмбрионов — технологии производства ребенка из генетического материала трех «родителей»);

3) технологии производства «дизайнерски генетически сконструированных» человеческих эмбрионов («генетически выкормленных детей») посредством вмешательства в геном человека в целях (как заявляется) «улучшения» отдельных характеристик ребенка, рождение которого планируется (ожидается), и обеспечения соответствия такого ребенка определенным

заданным заранее и ожидаемым (не связанным с медицинскими показаниями) параметрам/характеристикам (интеллектуальные, творческие, предпринимательские или спортивные способности, цвет глаз или волос и др.), не направленным на обеспечение надлежащего состояния здоровья будущего ребенка;

4) технологии обеспечения соответствия эмбриона определенным параметрам другого уже живущего человека-реципиента (чаще – родного брата или сестры) для использования этого ребенка, планируемого (ожидаемого), главным образом, именно в качестве донора жизненно важных тканей или органов, который будет способен в будущем отдавать таковые указанному реципиенту (для этого используются преимущественно технологии зачатия посредством экстракорпорального оплодотворения);

5) технологии отбора доноров яйцеклеток, сперматозоидов или эмбрионов, обладающих (как заявляется) «определенными заданными заранее характеристиками» (без вмешательства в генетику человека и без манипуляций прочими эмбрионами).

Соответственно, понятие «дизайнерский эмбрион» используется в литературе для обозначения эмбриона, подвергнутого воздействию таких технологий в целях получения определенного запланированного результата, состоящего в его изменениях и последующих, отложенных по времени, ожидаемых результатах.

Наиболее «мягкой» формой создания «дизайнерского эмбриона» является указанный выше отбор соответствующих «определенным заданным заранее характеристикам» доноров яйцеклеток и сперматозоидов без какого-либо непосредственного физического вмешательства в человеческую генетику или манипуляций с эмбрионами. Такие методы мы не станем рассматривать в данной статье, поскольку они не предполагают совершения воздействий на человеческие эмбрионы, влекущих их изменения, хотя и эти методы также порождают свои биоэтические и медико-правовые проблемы. Мы не станем рассматривать в данной статье и технологии обеспечения соответствия эмбриона определенным параметрам другого уже живущего человека-реципиента, хотя, опять же, и эти технологии порождают свои биоэтические и медико-правовые проблемы.

Некоторые авторы к числу «технологий производства дизайнерского эмбриона» относят также и «репродуктивные» технологии, направленные на выбор пола будущего ребенка, но и этого вопроса мы не станем касаться в настоящей статье.

Биоэтическая и медико-правовая оценка «технологий производства дизайнерского эмбриона»

Применение различных технологий производства «дизайнерских» человеческих эмбрионов, будучи направленным на достижение сходных, в принципе, целей, порождает разные медико-правовые и биоэти-

ческие вопросы, как общие, так и особенные, специфические для каждого из указанных видов технологий. Кроме того, могут возникать и иные сложные проблемы, в том числе социальные и политические, затрагивающие как отдельные общества и государства, так и международное сообщество в целом, всю современную человеческую цивилизацию.

Ключевым вопросом здесь является вопрос о том, должно ли государство признавать и придавать ценность и соответствующий правовой статус живому человеческому эмбриону как потенциальному, развивающемуся к рождению, ребенку, и тем самым признавать необходимость установления правовых обязанностей по защите жизни этого живого человеческого существа [3]. От решения этого вопроса (не только на уровне теоретических позиций, но и на уровне деятельности государства) в существенной мере зависит то, по какому пути пойдет развитие человеческого сообщества в его отношении к самому себе.

Испанский исследователь Aznar J. [4] выделяет среди этических проблем, возникающих в связи с применением такого рода технологий, следующие:

- инструментализация ребенка в случае его такого проектирования и последующего рождения для достижения каких-то определенных утилитарных целей;
- легализация таких техник может способствовать легализации иных этически неприемлемых биомедицинских методов и техник;
- невозможность получения согласия самого ребенка на осуществление с ним манипуляций такого рода;
- необходимость уничтожения других эмбрионов в процессе получения «дизайнерского эмбриона».

Далее мы рассмотрим более подробно некоторые из таких проблем.

По нашему мнению, применение и легализация технологий производства «дизайнерского» человеческого эмбриона, практика «модернизации человеческих эмбрионов» грубо противоречат нормам *биоэтики, недопустимы и противоправны по следующим причинам:*

1. Ряд технологий производства «дизайнерского эмбриона» имманентно содержат в себе отношение к человеческому эмбриону как к расходному материалу.

Ряд технологий производства «дизайнерского» человеческого эмбриона предусматривает манипуляции с несколькими человеческими эмбрионами для выбора лишь одного из них, что влечет гибель человеческих эмбрионов (помимо основного, отобранного или подвергнутого манипуляциям эмбриона) [5], которые сознательно и запланировано используются при этом, по сути дела, как расходный материал, как сырье. Такие человеческие эмбрионы принципиально не могут выжить после подобного рода манипуляций, что означает их целенаправленное осознанное созда-

ние исключительно для проведения таких процедур и сознательное отношение к ним как к вещам, объектам, не имеющим никакого правового статуса, предопределенного их человеческой природой.

Понятие «оставшиеся лишними», «избыточные» эмбрионы уже вошло в практику биотехнологий [6].

Walker M. отмечает, что предимплантационная генетическая диагностика может использоваться как для отбора эмбрионов, обладающих определенными признаками, так и для того, чтобы избежать имплантации эмбрионов с серьезными генетическими заболеваниями. Предимплантационная диагностика имплантируемых эмбрионов является для них сравнительно безопасной, и более важным вопросом является вопрос о тех эмбрионах, которые не имплантируются. С точки зрения защиты прав ребенка на пренатальной стадии развития, предимплантационная диагностика, по результатам которой имплантируются не все полученные человеческие эмбрионы, является по ряду позиций еще более негуманной, чем даже аборт, поскольку для реализации таких технологий требуется создание большого количества человеческих эмбрионов, которые в дальнейшем ожидаемо будут умышленно умерщвлены, уничтожены [7].

Применение рассматриваемой технологии напрямую зависит от поставок человеческих яйцеклеток или эмбрионов в качестве своего рода «запчастей» и изначально направлено на обеспечение повышения жизнеспособности (реальной или мнимой) одного ребенка и на редуцирование, снижение (реальное или мнимое) его генетических рисков за счет применения методов, связанных с фактической ликвидацией потенциальной жизни одного или более других детей (на презембриональной или эмбриональной стадии развития). Следовательно, такой подход основан на сознательном прямом признании допустимости использования человеческих эмбрионов в качестве «расходного материала» («сырья», источника «запчастей») и на признании юридической, биоэтической и фактической возможности утилитарного расходования человеческих эмбрионов, утилитарного ими распоряжения.

Указанные манипуляции, на наш взгляд, совершенно неприемлемы как с точки зрения права, так и с точки зрения норм биоэтики (как системы нормативной регламентации), поскольку человеческий эмбрион ни при каких условиях недопустимо позиционировать как «расходный материал» или «сырье».

В рамках задач настоящего анализа в первую очередь представляется необходимым изучить данный вопрос с точки зрения обеспечения защиты права на жизнь, одним из нарушений которого может являться и рассматриваться предимплантационный генетико-диагностический отбор эмбрионов, по результатам которого эмбрионы, не прошедшие (во многом субъективный) «отбор», подлежат уничтожению.

Обязанность государства по обеспечению защиты человеческой жизни не должна зависеть от критерия жизнеспособности ребенка, соответственно, можно

говорить об обязанности государства осуществлять регулирование общественных отношений в целях защиты интересов таких детей на пренатальной стадии развития, а также интересов общества в обеспечении реализации права человека на жизнь в отношении таких детей [8].

Предимплантационная диагностика (в целях вышеуказанного отбора) предполагает критически проблематичный нравственный выбор между эмбрионами, которые обладают правом на жизнь в равной степени [9]. Но именно это составляет суть рассматриваемого метода.

2. Посягательство на автономность и целостность личности ребенка и его человеческое достоинство.

Даже если бы было возможно полностью спроектировать весь геном будущего ребенка, при этом принципиально невозможно в период эмбрионального развития определить все черты и способности такого ребенка [10]. Выбор генетических характеристик ребенка для целей, отличных от обусловленных медицинской необходимостью, как отмечает Stankovic B., нарушает его права на автономность и целостность, поскольку геном ребенка имеет основополагающее значение для формирования его идентичности и личности [8].

Вполне закономерно, отмечает Turriziani J.V., возникает вопрос и о том, имеют ли вообще право потенциальные родители изменять гены своих детей согласно своим собственным предпочтениям и пожеланиям [11].

Полагаем, что у родителей ребенка отсутствует какое-либо право произвольно изменять его гены (требовать вмешательства в гены или давать согласие на это) по основаниям медицинского характера, не получившим должного подтверждения, с использованием технологий, объективно не обеспечивающих заявляемых результатов в полной мере и не исключающих существенных рисков, и уж тем более – по надуманным (не связанным с медицинскими показаниями) основаниям.

В результате грубейшим образом нарушаются естественные права ребенка на человеческое достоинство (ребенок на презембриональной стадии рассматривается исключительно как подопытный объект), а также на здоровье и его охрану и защиту. Одно дело – естественное рождение ребенка с какими-то отклонениями, и совсем иное – совершенно искусственное производство ребенка с сознательно допускаемыми заведомо очень высокими рисками дефектов (в том числе, отдаленных по времени).

Очевидная необеспеченность внедрения в медицинскую практику указанных технологий предварительными референтными (верифицируемыми по заявляемым методам и результатам) медицинскими экспериментами, научная недоказанность утверждений сторонников применения этих технологий об их безопасности и позитивности, и, что особенно опасно,

в отношении отдаленных соматических и генетических последствий их применения, — все это не позволяет считать эти утверждения достоверными, а указанные технологии — безопасными.

3. Аморальность утилитарно-инструментального отношения к ребенку как к товару.

Аморальность рассматриваемых технологий определяется тем, что в них имеет место утилитарно-инструментальное отношение к ребенку как к товару, наделение ребенка конечной измеримой, товарной ценностью.

По сути, при применении подобных репродуктивных технологий имеют шанс развиваться дальше только отобранные эмбрионы, обладающие определенными генетическими характеристиками, которые не всегда связаны с отсутствием генетических и иных диагностируемых предпосылок серьезных проблем со здоровьем, а в значительной части касаются лишь внешних качеств, таких как, например, цвет волос или иные параметры будущего ребенка [9].

При этом такое вмешательство в геном будущего ребенка по не связанным с медицинскими показаниями основаниям явно не подпадает в число случаев, когда статьей 13 Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины — Конвенции о правах человека и биомедицине от 04.04.1997 — допускается вмешательство в геном человека, направленное на его модификацию, поскольку не связано с профилактическими, диагностическими или терапевтическими целями [12].

Как следствие, так называемые «дизайнерские дети» станут, де-факто, товаром, который можно заказывать, проектировать, предоставлять заказчику, продавать и покупать [11]. Соответственно, легализация технологий производства «дизайнерского» человеческого эмбриона влечет появление и формирование «рынка дизайнерских эмбрионов».

В частности, Reich J.B. и Swink D. уже говорят о формировании рынка дизайнерских эмбрионов, в рамках которого потенциальные покупатели выбирают доноров яйцеклеток и сперматозоидов, обладающих определенными качествами [13].

Можно обоснованно прогнозировать конфликты заказчиков «услуг по модернизации эмбрионов» с врачами (диагностиками и генетиками, производившими манипуляции над эмбрионом) по поводу несбывшихся прогнозов и ожиданий, то есть ребенок будет рассматриваться в качестве «заказанного» товара.

Считаем вполне прогнозируемым, что расширение масштабов использования указанных репродуктивных технологий приведет к недопустимо утилитарному отношению к детям (сначала — к детям на пренатальной стадии развития) и будет способствовать (во взаимодействии с другими факторами) изменению отношения общества и государства к ценности человеческой жизни, к человеку и значительному изменению самосознания человеческого общества.

Кроме того, если рассматривать исследуемую тему исключительно с формализованной точки зрения, без учета принципов биоэтики, то, по словам Cesaroni J.L., рано или поздно появятся притязания на обременение «дизайнерских эмбрионов» или их измененных генов правами на интеллектуальную собственность, что само по себе противоречит принципам права [14].

4. Возможность ошибок при проведении генетической диагностики и прогнозировании развития генетически обусловленного заболевания ребенка.

Человеческая жизнь позиционируется как имеющая большее значение, чем качество человеческой жизни.

Если эмбрион с генетической аномалией проходит необходимые стадии развития, и в результате рождается ребенок, то существует определенная вероятность того, что имеющиеся несущественные отклонения от нормы не приведут к возникновению предполагаемых заболеваний. Однако при отбраковывании таких эмбрионов уничтожаются даже те из них, которые в итоге могли бы оказаться вполне жизнеспособными [9].

De Melo-Martin I. и Rosenwaks Z. обоснованно указывают, что научные познания человеческого генома до сих пор очень ограничены. Кроме того, многие заболевания являются результатом взаимодействия между генами и окружающей средой, а также эпигенетическими факторами. Известные в настоящее время технологии, максимум способны обнаружить только риск моногенных заболеваний (в результате одного дефектного гена), а не сложные генетические изменения или изменения, обусловленные взаимодействием между геномом и окружающей средой, то есть очевидна ограниченность таких технологий [15].

5. Существенные и непредсказуемые в настоящее время генетические риски для будущих поколений — потомков зачатого с применением таких технологий ребенка, вызванные их применением.

С высокой вероятностью связанные с этими технологиями риски не ограничиваются одним лишь первым (текущим) поколением, а проводящиеся в рамках таких процедур манипуляции опосредованно будут воздействовать и на последующие поколения.

Такие методы грубо изменяют наследственную линию человека, передаваемую через поколения, поэтому легализация и внедрение в практику таких технологий являются крайне рискованными. Не только сам ребенок, зачатый таким образом, но и все его потомки будут генетически модифицированными. При этом как сам этот ребенок, так и его будущие потомки совершенно лишены возможности дать осознанное и информированное согласие на применение в отношении них таких (по существу — экспериментальных) технологий (технологий геномной модификации).

При «редактировании» или «модернизации» генома человека существует определенная опасность возник-

новения других непреднамеренных и нежелательных изменений в нем, причем это может создавать опасность также и для будущих поколений, поскольку будущие поколения и так становятся жертвами постоянно накапливаемых генетических мутаций, и новые дополнительные воздействия посредством указанных технологий на гены могут создавать риски возникновения новых генетических заболеваний в будущем [16].

Такое вмешательство может являться (умышленным или непреднамеренным) нарушением статьи 13 Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины – Конвенции о правах человека и биомедицине от 04.04.1997, которой установлен запрет на вмешательство в геном человека, направленное на изменение генома наследников данного человека [12].

6. *Евгеническая суть указанных биотехнологий, применяемых для «модернизации» человека.*

Рассматриваемые технологии, по сути, представляют собой скрытые формы евгенических манипуляций, то есть способов «улучшения породы людей» – способов, направленных на создание людей с новыми качественными характеристиками.

Указанные технологии – это способ изменения естественного пренатального развития детей, который, очевидно, идет вразрез с естественным природным (аутентичным) порядком воспроизводства человека и де-факто направлен на евгенический отбор неких «искусственно спроектированных» («дизайнерски выкроенных») детей, а в дальнейшей перспективе – на создание технологических возможностей «конструирования» детей с заданными характеристиками и в недалеком будущем – на «модернизацию человеческой природы».

Несмотря на то, что главным мотивом применения технологий, направленных на предотвращение рождения детей с генетическими дефектами, заявляются такие фундаментальные гуманные основания, как сострадание и забота, указанные технологии по своей сути и по своим действительным целям имеют достаточно четко прослеживаемую связь с практикой и идеями евгеники, а легализация таких технологий в каком-либо государстве создаст опасные предпосылки движения человечества в этом направлении. Распространение и легализация технологий «производства дизайнерских эмбрионов» обладают потенциалом сделать такую практику современной формой евгеники.

Такая евгеника ведет к подрыву уважения человеческого достоинства и равной ценности человеческих существ, угрожает человечеству [9].

Применение рассматриваемых технологий не является способом лечения или коррекции генетически обусловленных дефектов или заболеваний, и поэтому легализация таких технологий не является средством ограждения человечества от подобного рода болез-

ней. Рассматриваемые методы существенно уменьшают стимулы и мотивацию для проведения научных исследований, направленных на разработку новых методов излечения таких заболеваний. Вместо того чтобы сосредоточиться на помощи лицам, страдающим от указанных заболеваний, эти технологии, по существу, направлены на предотвращение рождения лиц с такими заболеваниями, независимо от надежного, верифицируемого определения наличия реальных (а не мнимых) угроз возникновения в каждом конкретном случае генетических повреждений в будущем и независимо от того, насколько излечимы такие заболевания.

Применение рассматриваемых технологий прямо запрещено или крайне негативно оценивается рядом международных правовых актов. При осуществлении анализа законности и этичности применения вышеуказанных технологий прежде всего следует обратить внимание на международные правовые инструменты защиты прав человека.

Согласно статье 13 Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины – Конвенции о правах человека и биомедицине от 04.04.1997, «вмешательство в геном человека, направленное на его модификацию, может быть осуществлено лишь в профилактических, диагностических или терапевтических целях и только при условии, что оно не направлено на изменение генома наследников данного человека» [12].

Во Всеобщей декларации о геноме человека и правах человека от 1997 года (пункт «а» статьи 5), имеющей рекомендательный характер, сказано, что исследования, лечение или диагностика, связанные с геномом какого-либо человека, могут проводиться лишь после тщательной предварительной оценки связанных с ними потенциальных опасностей и преимуществ и с учетом всех других предписаний, установленных национальным законодательством [17]. При этом в соответствии со статьей 11 названной Декларации, не допускаются практики, противоречащие человеческому достоинству. Статья 24 этой Декларации признает воздействие на потомство человека практикой, несовместимой с человеческим достоинством.

Общество всегда обоснованно избегало применения методов генной инженерии в отношении младенцев, так как весьма опасно предоставлять людям возможность выбирать «характеристики» своих детей, указывает Stanley T. По его мнению, кроме этических проблем, связанных с указанными действиями, такая возможность «проектирования» может снизить количество естественных вариаций в рамках человеческой расы, что, в свою очередь, приведет к снижению ее необходимых для выживания адаптационных способностей в целом. Если «мода» будет диктовать необходимость устранения некоторых особенностей эмбрионов, то это будет существенно негативно влиять на будущие поколения [18].

Важно подчеркнуть, что зачатие человека с применением указанных технологий может также создать в будущем и другие непредвиденные весьма существенные негативные медицинские и социальные (в том числе демографические), моральные и юридические последствия.

7. Применение таких технологий, по сути, является высоко рискованными медицинскими экспериментами над человеком.

Применение рассматриваемых технологий создает лишь иллюзию решения проблемы бесплодия и проблемы генетически обусловленных дефектов или заболеваний.

Учитывая современные весьма ограниченные, фрагментарные научные познания в сфере человеческой генетики, по словам Aznar J., совершенно безответственным является использование таких методов для «программирования дизайнерских детей» с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [19].

Руководитель объединения «Национальные институты здравоохранения» США (NIH, National Institutes of Health) Collins F.S. заявил о неприемлемости редактирования ДНК эмбрионов даже в научных целях, отметив, что «концепция изменения зародышевой линии человека в эмбрионах для клинических целей обсуждается на протяжении многих лет с разных точек зрения, и рассматривалась почти повсеместно как линия, которая не должна быть пересечена. Достижения в области технологии дают нам элегантный новый способ проведения редактирования генома, но сильные аргументы против участия в этой деятельности остаются. К ним относятся серьезные и количественно неизмеримые вопросы безопасности, этические вопросы, включая вопрос о влиянии изменений зародышевой линии на последующие поколения без их согласия, вопрос об отсутствии в настоящее время убедительных медицинских применений, оправдывающих использование таких технологий в отношении эмбрионов» [20].

Даже если бы исключалась гибель человеческих эмбрионов при применении такого рода технологий, легализация применения таких технологий, безусловно, ведет к дальнейшему размыванию и редуцированию значения достоинства и прав ребенка на пренатальной (в данном случае – презембриональной и эмбриональной) стадии развития, поскольку эмбрион здесь выступает объектом проведения высоко рискованных медицинских (по сути – экспериментальных) манипуляций над человеком.

Применение указанных технологий влечет существенные соматические и генетические риски для зачатого с их применением ребенка, который будет генетически модифицированным.

Следует принять во внимание позицию Всемирной организации здравоохранения, изложенную в докладе «Геномика и всемирное здравоохранение» от 2002 года, подготовленном Консультативным комитетом по

медицинским исследованиям, о том, что генная терапия зародышевых клеток, ввиду ее потенциальных вредных последствий, которые могут быть переданы будущим поколениям, не должна быть разрешена в настоящее время, даже в случае существования серьезных генетических заболеваний. При этом отмечено, что соотношение риска и возможной пользы от такого рода вмешательств будет еще менее благоприятным в случае не слишком серьезных генетических заболеваний [21].

Фундаментальной проблемой в настоящее время является то, что невозможно в полной мере смоделировать или с высокой точностью спрогнозировать, предвидеть последствия применения таких методов, которые проявятся у тех людей, которые еще не родились.

Сегодня не существует всеобъемлющего и в полной мере надежного способа мониторинга и верификации последствий такого изменения по той весомой причине, что «дизайнерски генетически сконструированные» дети и дети таких детей впоследствии не могут быть гарантированно привлечены (тем более – принуждены) к участию в научных исследованиях, направленных на изучение последствий и положительно подтверждающих заявляемый результат таких экспериментов. К тому же, по мнению ряда экспертов, соответствующие тесты и исследования относительно последствий для будущих поколений даже не проводились на нечеловеческих приматах [22]. А это – как раз тот случай, когда использование альтернативных методов исследования было возможно, и поэтому проведение опытов на нечеловеческих приматах было совершенно необходимо.

8. Потенциальный вред для матери «дизайнерски генетически сконструированного» ребенка.

Нельзя не сказать о потенциальном вреде применения технологий, направленных на создание «дизайнерских эмбрионов», для самих детей, а также для их матерей.

Например, существуют определенные медицинские риски для матери такого ребенка, поскольку от нее может потребоваться пройти несколько циклов овариальной стимуляции для того, чтобы получить достаточное количество яйцеклеток [4].

9. Негативные для детско-родительских отношений последствия производства «дизайнерски генетически сконструированного» ребенка.

Применение рассматриваемых технологий впоследствии может (с высокой вероятностью) негативно, даже разрушительно, сказываться и на взаимоотношениях между такими детьми и их официальными родителями. Это может привести к значительному негативному влиянию на общественную нравственность и к негативным социальным деформациям.

Как отмечает Williams N., рождение детей исключительно для достижения какой-либо конкретной цели является некорректным [23]. Дети, подвергшиеся

подобному проектированию, могут в дальнейшем иметь проблемы с самоопределением и испытывать иные психосоциальные последствия [8].

В частности, по той причине, что желание предопределить заранее черты своего ребенка свидетельствует о стремлении таких родителей к «генетическому перфекционизму», которое является явлением, несовместимым и противоречащим традиционным представлениям о надлежащем родительстве и об отношении к детям, присущим современному европейскому обществу [10].

При этом, как отмечают De Melo-Martin I. и Rosenwaks Z., родители в большей своей части не имеют необходимых знаний, чтобы понять, как могут быть использованы обсуждаемые технологии для «улучшения» или отбора «качеств» своих детей, и чтобы оценить такие технологии, возможности и пределы их применимости, включая те генетические риски, которые с этим связаны [15].

10. Перспективы дискриминации целых социальных групп как следствие производства «дизайнерски генетически сконструированного» ребенка.

Применение технологий, направленных на «проектирование» характеристик будущих детей, потенциально способно породить и ряд масштабных социальных проблем.

Так, легализация технологии создания дизайнерских эмбрионов создаст предпосылки, которые в недалеком будущем могут привести к дискриминации тех людей, которые не подверглись такой обработке, а также страдающих различными генетически предопределенными заболеваниями [11].

Уже сегодня ряд экспертов утверждает, что легализация таких технологий может способствовать социальному неравенству или обострять его [10].

Полагаем, что постепенно на основе расширения масштабов (признаваемо легальным) применения указанных технологий (все более развивающихся)

может сформироваться значительное по влиянию сообщество «модернизированных» людей, что может повлечь искусственное разделение человеческого общества на сторонников и противников технологической модернизации человека, поскольку селекция «модернизированных людей» может привести к появлению у них реальных или мнимых новых качеств (связанных и с новыми рисками), которые могут позиционироваться в качестве основания такого разделения, влекущего новые угрозы человеческой цивилизации.

По мнению Руководящего комитета по биоэтике Совета Европы, даже применение технологий, позволяющих выбирать пол будущего ребенка заранее по социальным причинам, будет способствовать еще большей дискриминации в соответствующем обществе [9]. Что уж говорить о прочем выборе не связанных с медицинскими показаниями параметров ожидаемого ребенка.

Здесь уместно привести статью 11 Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины – Конвенции о правах человека и биомедицине от 04.04.1997, согласно которой «любая форма дискриминации в отношении лица по признаку его генетического наследия запрещается» [12].

Заключение

Таким образом, производство «дизайнерски генетически сконструированных» детей является недопустимым с точки зрения биоэтики и противоправным, явно и в существенной мере противоречит ряду международных актов в области прав человека, охраны здоровья человека и в области биоэтики.

Удастся ли мировому сообществу предотвратить угрожающие всему человечеству негативные последствия, связанные с развитием указанных технологий, – пока остается под вопросом.

Литература / References:

1. Japan panel greenlights gene editing of human eggs for basic study. URL: http://www.japantimes.co.jp/news/2016/04/22/national/science-health/japan-panel-greenlights-gene-editing-of-human-eggs-for-basic-study/#.VzmXOnr555_. 22.04.2016 [Accessed: 10.06.2017].
2. Ponkin I.V., Ponkina A.A. Technologies of child production from genetic material of three "parents": legal and bioethical aspects. *Stato, Chiese e pluralismo confessionale*. 14 settembre. 2015; № 26.
3. Ponkin I.V., Ponkina A.A., Yeremyan V.V., Kouznetsov M.N. On legal bases for legal recognition of the value of life, human dignity, and the right to life of a child at the stage of prenatal development. *Moscow*. 2015: 106 p.
4. Aznar J. Designer babies. A question of ethics. URL: http://www.observatoriobioetica.org/wp-content/uploads/2014/02/6.-Designer-babies_ING.pdf. Accessed: 10.06.2017.
5. Liang P., Xu Y., Zhang X. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein & Cell*. 2015; 6 (5): 363-72.
6. Netherlands gives green light for growing human embryos. Dutch government sanctions 'limited research' to help infertile couples and to tackle hereditary or congenital diseases. URL: <https://www.theguardian.com/science/2016/may/28/netherlands-gives-green-light-for-growing-human-embryos>. 28.05.2016 [Accessed: 10.06.2017].
7. Walker M. «Designer Babies» and Harm to Supernumerary Embryos. *Am Phil Q*. 2008; 45 (4): 349-64.
8. Stankovic B. «It's a designer baby!» – opinions on regulation of preimplantation genetic diagnosis. *UCLA JL Tech*. 2005; 9 (1): 1-31.
9. The protection of the human embryo in vitro / Report by the Working Party on the Protection of the Human Embryo and Fetus of Steering committee on bioethics of the Council of Europe. *Strasbourg*. 2003: 44 p.
10. Steinbock B. Designer babies: choosing our children's genes. *Lancet*. 2008; 372: 1294-5.
11. Turriziani J.V. Designer Babies: The Need for Regulation on the Quest For Perfection. *Law School Student Scholarship*. 2014; Paper № 595: 32 p.
12. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, 04.04.1997. URL: http://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164?__coconventions_WAR__coconventionsportlet_language=en_GB [Accessed: 10.06.2017].
13. Reich J.B., Swink D. Outsourcing Human Reproduction: Embryos & Surrogacy Services

- in the Cyberprocreation Era. *J Health Care Law and Policy*. 2011; 14 (2): 241-97.
14. Cesaroni J.L. Designer Human Embryos as a Challenge for Patent Law and Regulation. *Quinnipiac Law Review*. 2012; 30 (4): 1-46.
 15. De Melo-Martin I., Rosenwaks Z. Searching for the perfect child. *Fertil Steril*. 2015; 103 (2): 342-3.
 16. Savulescu J., Gyngell C., Douglas T. The Ethics of Gene Editing. URL: http://petrieflom.law.harvard.edu/assets/publications/Savulescu_Gene_Editing_DRAFT.pdf [Accessed: 10.06.2017].
 17. Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights, 11.11.1997.
 18. Stanley T. Three parent babies: unethical, scary and wrong. *The Telegraph*. 03.02.2015.
 19. Aznar J. Designer babies – Searching for the perfect child. URL: <http://bioethicsobservatory.org/2015/07/designer-baby-searching-for-the-perfect-child/9056>. 21.07.2015 [Accessed: 10.06.2017].
 20. Collins F.S. Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos. URL: <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos>. 28.04.2015 [Accessed: 10.06.2017].
 21. Genomics and World Health (Report of the Advisory Committee on Health Research). World Health Organization. *Geneva*. 2002: 241 p.
 22. Why are we opposed to mitochondrial donation? URL: <http://www.stopgm3parentbabies.com/why-are-we-opposed-to-mitochondrial-donation/> [Accessed: 10.06.2017].
 23. Williams N. «Designer' babies». *Curr Biol*. 2004; 14 (15): R594.

Сведения об авторах:

Понкин Игорь Владиславович – д.ю.н., профессор, профессор ИГСУ ФГБОУ ВО «РАНХиГС при Президенте РФ». Адрес: пр. Вернадского, 84, Москва, Россия, 119606. E-mail: i@lenta.ru.

Понкина Александра Александровна – к.ю.н., зам. председателя правления Института государственно-конфессиональных отношений и права, эксперт Консорциума специалистов по защите прав пациентов. Адрес: а/я 49, Москва, Россия, 117525. E-mail: droit.du.patient@gmail.com.

About the authors:

Ponkin Igor Vladislavovich – MD (Law), Professor, Institute of Public Administration and Management of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, State Professor. Address: pr. Vernadskogo, 84, Moscow, Russia, 119606. E-mail: i@lenta.ru.

Ponkina Alexandra Alexandrovna – PhD (Law), Deputy Director of the Institute of relations between the State and religious denominations and Law, expert of the Consortium of experts on patients' rights (Moscow). Address: PO box 49, Moscow, Russia, 117525. E-mail: droit.du.patient@gmail.com.

МИФЫ И ФАКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Дикке Г.Б.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме

Цель: определить роль дефицита магния в генезе акушерских осложнений и возможности их предотвращения с помощью органических солей магния для приема внутрь. **Материалы и методы.** Публикации Кокрановского сообщества, рекомендации профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных на официальных сайтах и в открытом доступе. **Результаты.** По данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России в 2012 и 2013 годы (MAGIC и MAGIC 2), магниевый дефицит установлен у 81,2% и 80,9% беременных, соответственно. В мета-анализах базы данных Кокрановского сообщества продемонстрировано, что прием органических солей магния при судорогах в ногах в течение 3 недель приводит к значимому уменьшению или исчезновению судорог ног у 65,5% беременных (при использовании плацебо – у 5,7%); прием магния до 25 недели беременности (по сравнению с плацебо) приводит к снижению риска осложнений: преждевременных родов – на 27%; рождения детей с низкой массой тела – на 33%; госпитализации – на 34%; угрозы прерывания беременности – на 62%. Во всех исследованиях, где беременные принимали препараты магния перорально, отмечена низкая частота побочных эффектов. **Заключение.** Меры по предотвращению дефицита магния как на этапе подготовки к беременности, так и во время гестации, начиная с самых ранних ее сроков, позволяют избежать некоторых осложнений и улучшить исходы для плода и новорожденного.

Ключевые слова

Физиологическая беременность, гипомagneзиемия, дефицит магния, осложнения беременности, влияние на плод.

Статья поступила: 14.08.2017 г.; в доработанном виде: 06.09.2017 г.; принята к печати: 29.09.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Дикке Г.Б. Мифы и факты применения магния в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 59-68. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.059-068.

USE OF MAGNESIUM IN OBSTETRICS: MYTHS AND FACTS

Dikke G.B.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Summary

Aim: to elucidate the role of magnesium deficiency in obstetric complications and to characterize the ways to prevent them by using oral administration of organic magnesium salts. **Materials and methods.** We analyzed publications of the Cochrane society, recommendations of obstetrics communities, clinical studies published in official websites and other information available to the public. **Results.** According to two multicenter studies conducted in Russia in 2012 and 2013 (MAGIC and MAGIC 2), magnesium deficiency was diagnosed in 81.2% and 80.9% of pregnant women, respectively. Meta-analyses of the data published by the Cochrane society showed that an oral administration of organic magnesium salts for 3 weeks caused a significant decrease or disappearance of leg cramps in 65.5% of pregnant women (vs 5.7% with placebo). Treatment with magnesium during the period before the 25th week of pregnancy reduced the risk of complications as follows: premature births – by 27%; births of low weight babies – by 33%; mother hospitalization – by 34%; risk of spontaneous abortion – by 62%. In all the studies where pregnant women took oral magnesium medications, there was a low incidence of side effects. **Conclusion.** Measures to prevent magnesium deficiency both at the stage of preparation for pregnancy and during gestation, starting from the first weeks, help avoid some complications and improves the outcomes for the fetus and the newborn.

Key words

Physiological pregnancy, hypomagnesemia, magnesium deficiency, complications of pregnancy, impact on fetus.

Received: 14.08.2017; **in the revised form:** 06.09.2017; **accepted:** 29.09.2017.**Conflict of interests**

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Dikke G.B. Use of magnesium in obstetrics: myths and facts. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2017; 11 (3): 59-68 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.059-068.

Corresponding author

Address: ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia, 117198.

E-mail: galadikke@yandex.ru (Dikke G.B.).

Введение

Основной задачей диспансерного наблюдения женщин в период беременности является предупреждение и ранняя диагностика возможных осложнений беременности, родов, послеродового периода и патологии новорожденных; при этом Приказом МЗ РФ №572н (раздел II – Беременность патологическая) регламентируется применение препаратов магния при привычном невынашивании беременности (в сроке до 22 недель), угрожающем аборте, преждевременных родах (угроза) и беременности тройней [1]. С другой стороны, в настоящее время считается, что назначение неорганических солей магния для лечения угрозы прерывания беременности не оправдано, поскольку сульфат магния из числа токолитиков исключен – двухвалентный магний не способен конкурировать с двухвалентным кальцием за кальциевые каналы в утероиоцитах, которые оказались высокоселективными [2]. Высказываются даже категоричные мнения,

что его употребление недопустимо при преждевременной родовой деятельности из-за доказательств, свидетельствующих, что высокие курсовые дозы сульфата магния связаны с увеличенной детской смертностью, а также по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения и реальной угрозы абсцедирования [3-5]. Замена сульфата магния на органические соли магния для приема внутрь также не способна оказать желаемый эффект при угрозе преждевременных родов по той же причине – неспособности блокировать кальциевые каналы в цитоплазматической мембране утероиоцита и крайне низкой суточной дозы магния в таблетированных формах, рекомендуемых в инструкциях по их медицинскому применению. «Эффективность» магниевой «токолиза» объясняется гипердиагностикой угрожающих преждевременных родов – 99,6% таких диагнозов были необоснованными и не подтверждались цервикометрией и токографией [2].

В то же время известно, что из числа нарушений элементного статуса у женщин недостаточность магния распространена более всего, и что доказанный дефицит магния во время беременности может иметь нежелательные последствия для матери и эмбриона (вплоть до тератогенного эффекта) [2].

Указанные контрмнения послужили основанием для анализа литературы с целью определить роль дефицита магния в генезе акушерских осложнений и возможности их предотвращения с помощью органических солей магния для приема внутрь.

Эпидемиология магниевой недостаточности/дефицита в популяции беременных

По данным проведенного в Германии исследования, включившего 16000 человек, распространенность гипомagneзмии в общей популяции составляет 14,5%, а субоптимальный уровень магния обнаружен у 33,7% [6]. Среди женщин дефицит магния является более распространенным по сравнению с мужчинами и достигает 56,4% в возрасте 14-18 лет, 38,3% – у 19-24-летних, 26,5% – у 25-34-летних.

Физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет 400 мг/сутки (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное суточное поступление магния в организм с пищей – в 2 раза ниже необходимого [7]. Согласно недавно опубликованным данным, 30% россиян получают в день менее 70% суточной потребности магния [8].

Учитывая то, что беременным требуется в 1,5 раза больше магния в сутки, чем небеременным по причине повышенного выведения магния почками, а также роста и развития плода [9], проблема дефицита магния у данной популяционной группы является наиболее острой. Это доказывается широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями: по данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России в 2012 году (MAGIC с участием 1130 беременных в 10 городах) и в 2013 году (MAGIC 2 с участием 2117 беременных в 12 городах), магниевый дефицит был выявлен у 81,2% и 80,9% из них, соответственно [7, 10].

Причинами дефицита магния в организме беременных являются:

- *начальный дефицит магния*, группы риска – несбалансированное питание, юные беременные, женщины с дефицитом витаминов группы В;
- *повышенная потеря магния*, группы риска – женщины, более трех месяцев получавшие комбинированные оральные контрацептивы до наступления беременности, получающие диуретики (за исключением калийсберегающих), испытывающие хронический нервный или физический стресс, рвота беременных в I триместре;
- *возрастание потребности в магнии во время беременности*, группы риска – беременные с

синдромом потери плода, преэклампсией, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе, с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, сахарным и гестационным диабетом [11].

Влияние дефицита магния на течение беременности

Рациональное, сбалансированное питание беременной составляет основу для вынашивания плода и рождения здорового ребенка [12]. Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза, что является залогом формирования генетически здорового эмбриона. Нарушение этих процессов на этапах эмбриогенеза в ранние сроки беременности приводит к формированию спорадических (случайных) генетических аномалий эмбриона (трисомии, микроделеции, транслокации хромосом и др.) и является причиной более 85% случаев невынашивания беременности ранних сроков [13-14]. Также магний совместно с пиридоксином принимает участие в обмене фолатов и обезвреживании гомоцистеина, поэтому в отсутствие магния и пиридоксина влияние фолатов может быть снижено [15].

В 12-16 недель продолжается плацентация, в 16-20 – происходит вторая волна инвазии трофобласта, а к 20-й неделе окончательно формируется плацента, и в дальнейшем происходит созревание органов и систем плода. Все эти процессы требуют создания новых клеток, что обеспечивает 50 тысяч различных биохимических реакций. В организме человека существует не менее 500 магниевых-зависимых белков. В том числе магний необходим для функционирования более 300 ферментов, включая ферменты энергетического метаболизма и синтеза АТФ [16].

Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важным как для плода, так и для материнского организма. Основное количество магния в клетках и в митохондриях связано в стабильные комплексы с молекулами АТФ. Постоянный гармоничный рост плацентарной ткани с выделением множества белков является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение баланса между этими двумя процессами приводит к возникновению патологии плаценты и дефектам развития эмбриона. При дефиците магния происходит инактивация этих белков и ингибирование физиологически нормального апоптоза, снижение активности щелочной фосфатазы в плаценте, что отрицательно сказывается на метаболизме фосфатов, транспорте иммуноглобулина G, везикулярном транспорте, что, в свою очередь, приводит к усилению апоптоза и уменьшению пролиферации плацентарной ткани. В литературе имеется значи-

тельное количество работ, показывающих, что дефицит магния связан с повышением уровня каспазы, одной из главных эндонуклеаз, маркирующих апоптоз [17, 18].

В экспериментальном исследовании на мышах было доказано, что гипомagneмия вызывает плацентарные нарушения, аномалии плода и младенческую смертность: чем больше дефицит магния, тем более выражены нарушения и меньше жизнеспособных плодов [19].

Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg^{2+} кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [20, 21], участвуют в регулировании осмотического баланса, синтеза ряда нейропептидов головного мозга и, в частности, синтеза и деградации катехоламинов и ацетилхолина [22, 23], являющихся важнейшими медиаторами физиологической реакции на стресс.

В III триместре беременности происходит интенсивный рост и созревание плода. Проблемы, с которыми приходится сталкиваться в этот период: плацентарная недостаточность и гестационные осложнения (гипертензия, преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет и т.д.). Магний является природным антагонистом кальция и регулятором сосудистого тонуса, артериального давления и периферического кровообращения. Он также активизирует АТФазу – важнейший фермент для функционирования клеточной мембраны и источник энергии для Na^{+} - K^{+} -насоса [17].

Дефицит магния повышает риск артериальных и венозных тромбозов [24, 25]. Кроме того, низкий уровень витамина B_6 (синергиста магния) является фактором риска венозных тромбозов. Так, в исследовании, которое проводилось в течение 4 лет в когорте из 757 пациенток, измеряли содержание пиридоксальфосфата плазмы (ПФП). Оказалось, что у пациенток с уровнем ПФП 21,7 нмоль/л и менее в 2 раза выше риск тромбозов, а у пациенток с уровнем ПФП 23,3 нмоль/л и менее – в 1,8 раз выше риск рецидива тромбоза. Учитывая тот факт, что при дефиците одного из этих нутриентов развивается и дефицит второго, риск тромбозов увеличивается еще больше [26].

Клинические проявления дефицита магния во время беременности

Гипомagneмия во время беременности приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния от матери к плоду через плаценту, а также из-за нарушения объема циркулирующей плазмы и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и к усилению трансмембранного обмена. Это может приводить к внутриутробным аномалиям развития (прежде всего связанным с соединительной тканью – пороки сердца, суста-

вов и прочее), стигмам. У новорожденных появляются судороги, и даже имеет место синдром внезапной смерти младенца. В более позднем возрасте наблюдается отставание в физическом и психическом развитии и учебе, сложности поведения у ребенка [10].

Повышенная потребность в магнии при беременности возникает не только по причине роста плода, но и в силу определенных изменений в организме женщины: увеличение массы матки от 100 г до 1000 г, увеличение общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20-30%, увеличение молочных желез, высокий уровень эстрогенов, повышение уровня альдостерона [27].

Наиболее зависящими от магния являются ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий – плацента, матка, мозг, миокард, несколько меньше – мышечная ткань. Вследствие недостатка магния у матери могут возникать тетания (судороги скелетных мышц, чаще ног) и спазмофилии, раннее старение плаценты с образованием петрификатов, обменные нарушения (гестационный сахарный диабет, гиперинсулинемия, нарушение обмена оксалатов) и гестационные осложнения (плацентарная недостаточность, выкидыши и преждевременные роды, гиперальдостеронизм и гипертензия, преэклампсия и эклампсия [28].

Магний служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе, снижает чувствительность организма к внешним воздействиям за счет уменьшения высвобождения адренкортикотропного гормона и выработки кортизола и адреналина за счет подавления стимуляции гиппокампом. В нейронах кальций и глутамат являются возбуждающими веществами, а в избытке – токсичны. Они активируют рецептор NMDA (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат). В долгосрочной перспективе это повреждает нейроны и в конечном итоге приводит к гибели клеток. Магний же защищает NMDA от действия токсинов [29]. Кроме того, магний предотвращает попадание гормонов стресса в мозг через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает активацию нейропротектора глицина [30]. Своевременное восполнение дефицита магния при физиологическом течении беременности позволяет минимизировать влияние стресса, обусловленного беременностью, повысить способность противостоять ему и предотвратить развитие осложнений [31]. Другие значимые нарушения в органах и системах организма при дефиците магния и их клинические проявления представлены в **таблице 1**.

Эффективность применения препаратов магния для приема внутрь у беременных показана в мета-анализах базы данных Кокрановского сообщества. Всего проанализированы исследования с участием более 11000 женщин. Так, в 5 исследованиях (352 беременных) продемонстрировано, что прием органических солей магния при судорогах в ногах в течение 3 недель приводил к значимому уменьшению или

Нарушения	Клинические проявления
Повышение нервной возбудимости мышечной клетки	Избыточность процессов сокращения по отношению к процессам расслабления (судороги конечностей)
Повышение возбудимости кардиомиоцитов	Нарушение сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), боли в сердце во время физических нагрузок
Повышение возбудимости клеток гладкой мускулатуры сосудов	Резкие перепады АД, головная боль, утомляемость, апатия, повышение риска бронхоспастических состояний
Нарушение баланса нейрпептидов	Раздражительность, тревожность, приступы страха, плаксивость, иногда – депрессия
Нарушение кровообращения в сосудах мозга	Частые головные боли, головокружения
Повреждения нейронов	Нарушения памяти и способности к концентрации внимания
Нарушение циркадных процессов синтеза мелатонина и процессов возбуждения и торможения в нервной системе	Инсомния, сонливость в дневное время, ночные кошмары, разбитость по утрам
Нарушение процессов производства и потребления энергии	Мышечная слабость, нервное истощение, общая утомленность, синдром хронической усталости

Таблица 1. Значимые нарушения в органах и системах организма и их клинические проявления при дефиците магния [31, 32].

Table 1. Clinical manifestations and mechanisms of complications associated with magnesium deficiency [31, 32].

исчезновению судорог ног у 65,5% беременных, при использовании плацебо – у 5,7% [33]. В 7 исследованиях (2689 беременных) прием магния до 25 недели беременности (по сравнению с плацебо) приводил к снижению риска осложнений: преждевременных родов – на 27% (ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,94), рождения детей с низкой массой тела – на 33% (ОР = 0,67; 95% ДИ: 0,46–0,96), госпитализации – на 34% (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,49–0,89), угрозы прерывания беременности – на 62% (ОР = 0,38; 95% ДИ: 0,16–0,90) [34]. Во всех исследованиях, где беременные принимали препараты магния перорально, отмечена низкая частота побочных эффектов.

Мета-анализ клинических исследований (КИ), проведенный отечественными учеными, показал снижение частоты таких осложнений беременности как невынашивание беременности (6 КИ) – на 51%, плацентарная недостаточность (6 КИ) – на 67%, задержка развития плода (6 КИ) – на 56%, угроза прерывания беременности (3 КИ) – на 61%, преждевременные роды (5 КИ) – на 66%, родоразрешение путем кесарева сечения (6 КИ) – 74%, госпитализация матери (2 КИ) – на 53% [35].

Данные российских исследований по применению линейки препаратов Магне В₆ у беременных

Л.Д. Белоцерковцевой и др. изучены патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании и преэклампсии [36]. Комплексное лечение пациенток включало (кроме прочих витаминов и лекарственных средств) магния цитрат и пиридоксина гидрохлорид (Магне В₆ форте) по 3 таблетки в сутки в течение 3

недель в ранние сроки беременности. В результате комплексной профилактики удалось повлиять на патогенетические звенья развития фетоплацентарной и кардиоплацентарной недостаточности, улучшить функцию сердца плодов, снизить неблагоприятные исходы беременности и родов.

Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности и роль магния рассматриваются в работе Э.М. Джобава и др., в которой изучалось влияние Магне В₆ форте на параметры системы гемостаза у беременных с тромбофилией, акушерскими осложнениями и экстрагенитальной патологией, оптимизирована тактика ведения таких пациенток [37]. Беременным до 20 недель гестации с явлениями угрозы прерывания беременности и тромбофилическими нарушениями гемостаза назначали в составе комплексной терапии Магне В₆ форте по 1 таблетке 3 раза в сутки 14 дней или Магне В₆ по 2 таблетки 3 раза в сутки 14 дней. Показано, что препараты магния у беременных с тромбофилическими изменениями гемостаза умеренной степени (не требующими терапии низкомолекулярными гепаринами или гепариноидами) способствуют нормализации этих параметров и, как следствие, стабилизируют эндотелий. Благодаря этому наблюдалось снижение общей частоты акушерских осложнений.

Ж.Е. Есенова изучала применение Магне В₆ при беременности и в предродовом периоде [38]. Результаты исследования показали, что препарат способствует нормализации тонуса матки, улучшает маточно-плацентарное кровообращение, предупреждает эндотелиальную дисфункцию, кроме того, эффективно устраняет такие симптомы как раздражительность, нервозность, повышенная утомляемость.

В работе Н.В. Керимкуловой и др. представлены результаты комплексного исследования группы беременных с дисплазией соединительной ткани и дефицитом магния [39]. Пациентки получали комбинированный препарат органического магния и пиридоксина (Магне В₆ форте 3 таблетки в сутки, что соответствует 300 мг/сутки Mg²⁺ и 30 мг/сутки пиридоксина) несколькими курсами в течение всего срока наблюдения. Результаты сравнивали с группой беременных, не получавших этот препарат. Показано, что пероральный прием препарата компенсирует дефицит магния, способствует накоплению магния в эритроцитах и калия в плазме крови, уменьшает частоту осложнений периода адаптации у новорожденного, существенно улучшает гистологические показатели состояния плаценты. Показано, что цитрат магния и пиридоксин в сравнении с внутривенным введением сульфата магния способствует снижению риска склероза стромы, гиповаскуляризации плаценты, инициирует компенсаторные процессы и увеличивает содержание магния в эритроцитах и волосах (долгосрочные маркеры магниевых статусов). В то же время внутривенное введение сульфата магния не способствовало компенсации дефицита магния и не снижало риск развития плацентарной недостаточности.

Работа Т.С. Лукиной и др. была посвящена разработке комплекса диагностических и корригирующих мероприятий при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [40]. Авторы указывают, что данная патология во время беременности способствует развитию определенных патологических состояний различных систем организма, эффективно корригирующихся препаратами магния под контролем уровня оксипролина и магния в крови беременных. Назначение магниевой терапии обеспечивает доступность, качество и эффективность медико-профилактических мероприятий женщинам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, что оказывает существенное влияние на эффективность дородовой подготовки и повышает качество жизни беременных.

Целью исследования Н.Г. Кошелевой и Е.В. Николгорской явилась оценка эффективности длительного применения малых доз Магне В₆ для профилактики гестоза у женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих привычным невынашиванием беременности [41]. Результаты работы показали, что применение малых доз Магне В₆ по 1-2 ампулы в день в постоянном режиме у женщин с артериальной гипертензией и ожирением с 12 до 38-39 недели беременности снижает частоту гестозов при беременности и в родах в 3 раза, частоту пиелонефритов – в 6 раз, а также частоту гипоксии плода в родах. Кроме того, на протяжении беременности в 4 раза сокращается частота применения антигипертензивных средств.

Л.Б. Николаевой и др. представлена роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности [28]. Пациентки с дефицитом магния получали Магне В₆

форте в сроки 11-12 и 16-18 недель. Показано улучшение биохимических показателей, снижение частоты фетоплацентарной недостаточности (ФПН), задержки роста плода, угрозы прерывания беременности, гестационной анемии и лучшие исходы родов.

Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином проведена И.С. Сидоровой и А.Л. Унаняном [42]. Показана взаимосвязь развития осложнений беременности, в том числе преэклампсии, с дефицитом магния. Применение органических солей магния (цитрата) в сочетании с пиридоксином для устранения дефицита магния и профилактики тяжелых форм преэклампсии позволяет значительно снизить частоту ее развития и тяжесть проявлений, а также частоту ФПН, улучшить исходы беременностей и родов, состояние новорожденных, что продемонстрировано в данном исследовании с включением 277 беременных. Частота диагностированных осложнений беременности была достоверно выше в группе женщин, не получавших Магне В₆ форте в составе комплексной терапии. Эффективность назначения цитрата магния в сочетании с пиридоксином с целью восполнения дефицита магния особенно отчетливо проявилась у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и наличием преэклампсии и ФПН при предыдущих беременностях. Нежелательных явлений и побочных эффектов зарегистрировано не было.

Таким образом, данные отечественных ученых убедительно демонстрируют эффективность и безопасность применения препаратов Магне В₆ у беременных при различных вариантах акушерских осложнений и соматической патологии, а также для их профилактики. Поскольку магний является важнейшим элементом многих биохимических процессов, при его дефиците любой этиологии прием препаратов магния является, по своей сути, этиопатогенетическим лечением.

Рекомендации по клиническому применению препаратов магния в России

Решением Президиума Российского общества акушеров-гинекологов (Геленджик, 26.06.2014) была подтверждена необходимость применения комбинации магния и пиридоксина в акушерстве и сформулированы критерии выбора препаратов [43].

Большая доказательная база (22 исследования в акушерстве и гинекологии) и многолетний опыт применения препаратов органических солей магния позволили включить их:

- в Национальное руководство по акушерству (2015); разделы – антифосфолипидный синдром, заболевания сердечно-сосудистой системы, депрессивные состояния [44];
- в Клинические рекомендации по акушерству и гинекологии (2016); разделы – самопроизволь-

ный аборт (выкидыш), угрожающий выкидыш у пациенток с привычным невынашиванием беременности, профилактика преждевременных родов, плацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода, профилактика акушерских осложнений у беременных с тромбофилией [45];

- в Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии (2016); разделы – периконцепционная профилактика, амбулаторная помощь женщинам в период беременности, ведение беременности высокого риска, преждевременное прерывание беременности, депрессия у беременных [46].

В резолюциях Национального совещания «Мультидисциплинарный подход к коррекции магниевых дефицитных состояний» (2015) [47] и Международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве (2015) [48] рекомендуется принимать меры по информированию пациентов о симптомах магниевых дефицита; необходимости своевременного выявления и лечения дефицита магния; включать в программу прегравидарной подготовки коррекцию нутриентной недостаточности, особенно магниевой; координировать создание тематических блоков образовательных семинаров в рамках непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов с включением информации о необходимости обеспечения нутритивной поддержки органическими солями магния для обеспечения нормального течения беременности.

В инструкциях по медицинскому применению препаратов магния рассматриваемой группы (Магне В₆®) нет прямых показаний для назначения беременным. В тоже время препараты могут назначаться врачом беременным в случае необходимости, то есть при установленной недостаточности/дефиците магния (прямое показание) [49]. Лечение дефицита магния необходимо проводить на основании установленного диагноза «Е61.2 Недостаточность магния», что должно быть отражено в амбулаторной карте беременной.

Для диагностики гипомagneзиемии/дефицита магния используются два подхода. Первый – общеклиническое обследование и выявление микросимптомов (раздражительность, тревожность, утомляемость, бессонница, судороги и высокая судорожная активность, себорейный дерматит, выпадение волос, ломкость ногтей, масталгия). Для объективной оценки симптомов и тяжести гипомagneзиемии используется опросник (адаптирован из теста, разработанного РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО) [50]. Второй – использование физиолого-биохимических тестов, на основании которых определяют содержание магния в сыворотке крови: 0,8-0,85 ммоль/л (свыше 17 мг/л) – норма; 0,5-0,84 ммоль/л (12-17 мг/л) – умеренная недостаточность магния; 0,5 ммоль/л (ниже 12 мг/л) – тяжелый дефицит магния [7].

При наличии симптомов, которые могут отражать выраженный дефицит магния, таких как депрессия, судорожные состояния, тремор, гипервозбудимость, тетания, тахикардия, нарушение функции почек, для их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями необходим лабораторный контроль содержания магния в крови. Плацента реагирует первой на дефицит магния, и обнаружение кальцинатов в ней также требует определения уровня магния в крови [39].

Препараты Магне В₆ являются оригинальными европейскими препаратами, зарегистрированными более чем в 50 странах мира, с опытом применения на территории России более 20 лет. Физиологическая суточная потребность в магии для беременных составляет от 350 до 670 мг/сутки. Дозирование препаратов магния осуществляется в зависимости от дозы в пересчете на элементарный магний [49]:

- таблетированный Магне В₆ (содержит 470 мг соли магния в форме лактата, что соответствует 48 мг элементарного магния, + 5 мг витамина В₆) применяется по 6-8 таблеток в сутки в 2-3 приема;
- таблетированный Магне В₆ форте (содержит 618,43 мг соли в форме цитрата, что соответствует 100 мг элементарного магния, + 10 мг витамина В₆) – по 3-4 таблетки в сутки в 2-3 приема;
- ампульная форма Магне В₆, раствор для приема внутрь (содержит магния лактат и магния пидолат, что соответствует 100 мг элементарного магния, + 5 мг витамина В₆) – по 3-4 ампулы в день в 2-3 приема (растворить в ½ стакана воды).

Обычно продолжительность курса составляет 1 месяц, но по решению врача может быть увеличена (до полного исчезновения симптомов).

Поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, рекомендуется своевременно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолат, лактата магния с пиридоксином, отвечающими требованиям, сформулированным Президиумом Российского общества акушеров-гинекологов [43].

Беременность не является противопоказанием для применения линейки препаратов Магне В₆® – препараты не оказывают тератогенного, эмбриотоксического или фетотоксического действия. Побочные эффекты встречаются очень редко и не представляют опасности для здоровья беременной [49].

Выводы

1. Показанием для приема препаратов, содержащих органические соли магния в сочетании с пиридоксином, беременными является установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями.
2. В связи с доказанной высокой распространенностью дефицита магния у беременных в рутин-

ной практике необходима своевременная оценка наличия или отсутствия дефицита магния у женщин, обращающихся за акушерско-гинекологической помощью, и при постановке беременных на учет.

3. Нутриентная поддержка беременности с использованием препаратов магния на основе органических солей в комбинации с пиридоксином благо-

ворно влияет на течение и исходы беременности при высоком уровне безопасности и очень низкой частоте нежелательных реакций, что подтверждается данными отечественных ученых, которые убедительно демонстрируют эффективность и безопасность применения препаратов Магне В₆ у беременных при различных вариантах акушерских осложнений и соматической патологии.

Литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 02.04.2013. № 27960). URL: <http://www.garant.ru/> [Дата доступа: 10.08.2017].
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0. М.: Изд-во журнала Status Praesens. 2017: 872 с.
3. Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F. et al. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004; 33 (6 Pt 1): 510-7.
4. Grimes D.A., Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (4): 986-9.
5. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182 (6): 1477-82.
6. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*. 2001; 14 (4): 283-90.
7. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4: 33-40.
8. Орлова С.В. Хелатные комплексы в нутрициологии и диетологии. 3-е изд., перераб. и доп. М. 2007: 72 с.
9. Spatling L., Classen H.G., Kisters K. et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *J Preg Child Health*. 2017; 4: 302. DOI: 10.4172/2376-127X.1000302.
10. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобова Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11 (5): 25-35.
11. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент*. 2008; 8 (6): 20-8.
12. Nutrition During Pregnancy. *ACOG*. FAQ001, April 2015. 3 p. URL: <http://www.acog.org/Patients/FAQs/Nutrition-During-Pregnancy> [Accessed: 10.08.2017].
13. Serra M.J., Baird J.D., Dale T. et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*. 2002; 8: 307-23.
14. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*. 2001; 475 (1-2): 113-21.
15. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип. 2006: 234 с.
16. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО: пособие для врачей [Под ред. В.М. Сидельниковой]. М. 2006: 124 с.
17. Фофанова И.Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией. *Медицинский совет*. 2013; 5: 34-41.
18. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (1): 86-92.
19. Schlegel R.N., Cuffe J.S., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*. 2015; 36 (7): 750-8.
20. Воронцов И.М. Педиатрические аспекты пищевого обеспечения женщин при подготовке к беременности и при ее врачебном мониторинге. *Педиатрия*. 1999; 5: 87-92.
21. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: Отрок. 2000: 272 с.
22. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В., Быков А.Т. Влияние препарата Магне В₆ на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000; 9: 31-4.
23. Bruno V. Antidegenerative effects of Mg²⁺ – valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct Neurol*. 1995; 10 (3): 121-30.
24. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2257-66.
25. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.
26. Hron G., Lombardi R., Eichinger S. et al. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica*. 2007; 92: 1250-3.
27. Чушков Ю.В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве. *РМЖ*. 2012; 17: 867-73.
28. Николаева Л.Б., Макацария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. *Акушерство и гинекология*. 2013; 11: 79-82.
29. Mishra O.P., Fritz K.I., Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor and neonatal hypoxic brain injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7 (4): 249-53.
30. Qin J., Chai G., Brewer J.M. et al. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J Inorg Biochem*. 2012; 111: 187-94.
31. Торшин И.Ю., Громова О.А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (11): 107-11.
32. Gunther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res*. 2010; 23 (1): 5-18.
33. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD000121.
34. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD000937.
35. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и др. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 33-40.
36. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Каспарова А.Э. Патогенетические механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании и преэклампсии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 23-6.
37. Джобова Э.М., Ильина И.Ю., Чикишева А.А. и др. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные эффекты. *Гинекология*. 2012; 5: 55-9.
38. Есенова Ж.Е. Применение Магне В₆ при беременности и предродовом периоде. *Медицинский журнал западного Казахстана*. 2010; 3 (27): 149-51.
39. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П. и др. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии

соединительной ткани. *Гинекология*. 2013; 5: 76-82.

40. Лукина Т.С., Павлов О.Г., Козина Е.А. Ведение беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник новых медицинских технологий*. 2015; 4: 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/> [Дата доступа: 10.08.2017].
41. Кошелева Н.Г., Никологорская Е.В. Профилактическое применение Магне-В₆ у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих невынашиванием беременности. *Гинекология*. 2010; 3: 35-8.
42. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 4 (13): 74-8.

43. О Пленуме Президиума Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2015; 5: 113-5.
44. Акушерство: национальное руководство. [Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015: 1080 с.
45. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации [Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016: 1024 с.
46. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016: 1136 с.
47. Резолюция Национального совещания «Мультидисциплинарный подход к коррекции магниевых дефицитов состояний» от 12 сентября 2015 г. (Москва). *Акушерство и гинекология*. 2015; 11: 131.

48. Дижевская Е.В. Обмен научными данными и экспертными мнениями по фармакотерапии в течение беременности: традиционные и современные подходы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (4): 93-101.
49. Магне В₆® (Magne В₆®): Таблетки, покрытые оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. Магне В₆® форте (Magne В₆® forte): Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. Магне В₆® (Magne В₆®): Раствор для приема внутрь. Инструкция по медицинскому применению. РЛС. 2016. URL: <http://www.rlsnet.ru/> [Дата доступа: 10.08.2017].
50. Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*. 2014; 2: 70-7.

References:

1. Order of Health Ministry of Russian Federation № 572n from November 1, 2012 On Approval of the Order of Medical Assistance on the Obstetrics and Gynecology profile (except for the use of assisted reproductive technologies) [Prikaz Ministerstva zdravoochraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «Aкушерstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij)» (Zaregistrirovano v Minyuste RF 02.04.2013. № 27960)]. URL: <http://www.garant.ru/> (in Russian) [Accessed: 10.08.2017].
2. Radzinskiy V.E. Obstetric aggression v. 2.0 [Akusherskaya agressiya v. 2.0.] *Moskva: Izd-vo zhurnala Status Raesens*. 2017: 872 s (in Russian).
3. Azria E., Tsatsaris V., Goffinet F. et al. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004; 33 (6 Pt 1): 510-7.
4. Grimes D.A., Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (4): 986-9.
5. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182 (6): 1477-82.
6. Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16 000 individuals. *Magnes Res*. 2001; 14 (4): 283-90.
7. Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Jobava E.M. The results of a study of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women [Rezultaty issledovaniya rasprostranennosti defitsita magniya u beremennykh]. *Aкушерstvo i ginekologiya*. 2014; 4: 33-40 (in Russian).
8. Orlova S.V. Chelate complexes in nutritional and dietetics [Helatnye komplekсы v nutritologii i dietologii]. 3-e izd., pererab. i dop. *Moskva*. 2007: 72 s (in Russian).
9. Spätling L., Classen H.G., Kisters K. et al. Supplementation of Magnesium in Pregnancy. *J Preg Child Health*. 2017; 4: 302. DOI: 10.4172/2376-127X.1000302.
10. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Jobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women [Rasprostranennost' defitsita magniya u beremennykh zhenshchin]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (5): 25-3 (in Russian).
11. Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Yu. Magnesium in obstetrics and gynecology: history of application and modern views [Magnij v akusherstve i ginekologii: istoriya primeneniya i sovremennye vzglyady]. *Trudnyi pacient*. 2008; 8 (6): 20-8 (in Russian).
12. Nutrition During Pregnancy. *ACOG*. FAQ001, April 2015. 3 p. URL: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Nutrition-During-Pregnancy> [Accessed: 10.08.2017].
13. Serra M.J., Baird J.D., Dale T. et al. Effects of magnesium ions on the stabilization of RNA oligomers of defined structures. *RNA*. 2002; 8: 307-23.
14. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res*. 2001; 475 (1-2): 113-21.
15. Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: bases of knowledge [Magnij i piridoksin: osnovy znaniy]. *Moskva: ProtoTip*. 2006: 234 s (in Russian).
16. Gromova O.A. Vitamins and trace elements in preconception, during pregnancy and in nursing mothers [Vitaminy i mikroelementy v prekonceptcii, pri beremennosti i u kormyashchih materej]. *Klinicheskaya farmakologiya. Obuchayushchie programmy YuNESKO: posobie dlya vrachej* (Pod red. V.M. Sidel'nikovoj)]. *Moskva*. 2006: 124 s (in Russian).
17. Fofanova I.Yu. The magnesium deficiency and its connection with obstetric pathology [Deficit magniya i ego svyaz' s akusherskoj patologiej]. *Meditsinskij sovet*. 2013; 5: 34-41 (in Russian).
18. Altura B.M., Shah N.C., Jiang X.C. et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (1): 86-92.
19. Schlegel R.N., Cuffe J.S., Moritz K.M., Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta*. 2015; 36 (7): 750-8.
20. Vorontsov I.M. Pediatric aspects of nutritional support for women in preparation for pregnancy and its medical monitoring [Pediatricheskie aspekty pishchevogo obespecheniya zhenshchin pri podgotovke k beremennosti i pri eyo vrachebnom monitoringe]. *Pediatrics*. 1999; 5: 87-92 (in Russian).
21. Spasov A.A. Magnesium in medical practice [Magnij v medicinskoj praktike]. *Volgograd: Otkryt*. 2000: 272 s (in Russian).
22. Gromova O.A., Andreev A.V., Skalny A.V., Bykov A.T. Effect of Magne B6 on cerebrovascular reactivity in children with attention deficit disorder depending on the magnesium content in the body [Vliyaniye preparata Magne B6 na cerebrovaskulyarnuyu reaktivnost' u detej s sindromom defitsita vnimaniya v zavisimosti ot sodержaniya magniya v organizme]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2000; 5: 31-4 (in Russian).
23. Bruno V. Antidegenerative effects of Mg²⁺ – valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct Neurol*. 1995; 10 (3): 121-30.
24. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Jensen A. et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2257-66.
25. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund C.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study 2001-9. *BMJ*. 2011; 343: d6423.
26. Hron G., Lombardi R., Eichinger S. et al. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica*. 2007; 92: 1250-3.
27. Chushkov Yu.V. Modern possibilities of correction of magnesium deficiency in obstetrics [Sovremennye vozmozhnosti korrektsii defitsita magniya v akusherstve]. *RMZh*. 2012; 17: 867-73 (in Russian).

28. Nikolaeva L.B., Makatsaria A.D., Shestopalova E.A., Prosvetova A.A. The role of magnesium preparations in improving the outcomes of the first pregnancy [Rol' preparatov magniya v uluchshenii iskhodov pervoj beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 11: 79-82 (in Russian).
29. Mishra O.P., Fritz K.I., Delivoria-Papadopoulos M. NMDA receptor and neonatal hypoxic brain injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001; 7 (4): 249-53.
30. Qin J., Chai G., Brewer J.M. et al. Structures of asymmetric complexes of human neuron specific enolase with resolved substrate and product and an analogous complex with two inhibitors indicate subunits interaction and inhibitors cooperativity. *J Inorg Biochem*. 2012; 111: 187-94.
31. Torshin I.Yu., O. Gromova. Mechanisms of antistress and antidepressant action of magnesium and pyridoxine [Mekhanizmy antistressovogo i antidepressivnogo dejstva magniya i piridoksina]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009; 109 (11): 107-11 (in Russian).
32. Gunther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance. *Magnes Res*. 2010; 23 (1): 5-18.
33. Young G.L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD000121.
34. Makrides M., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 4: CD000937.
35. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of organic magnesium salts use in obstetric practice [Meta-analiz effektivnosti i bezopasnosti primeneniya organicheskij solej magniya v akusherskoj praktike]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 10: 33-40 (in Russian).
36. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Kasparova A.E. Pathogenetic mechanisms of cardioplasental insufficiency formation in intrauterine infection and preeclampsia [Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya kardioplasentarnoj nedostatochnosti pri vnutritrobnom inficirovanii i preehklampsii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 23-6 (in Russian).
37. Jobava E.M., Ilina I.Yu., Chikisheva A.A. et al. New approaches to correction of thrombophilic hemostasis disorders during pregnancy. The role of magnesium. Effectiveness of therapy and combined effects [Novye podhody k korrekcii trombofilicheskikh narushenij gemostaza vo vremya beremennosti. Rol' magniya. Effektivnost' terapii i sochetannye efekty]. *Ginekologiya*. 2012; 5: 55-9 (in Russian).
38. Esenova Zh.E. Application of Magne B₆ during pregnancy and prenatal period [Primenenie Magne B₆ pri beremennosti i predrodovom periode]. *Meditsinskij zhurnal zapadnogo Kazahstana*. 2010; 3 (27): 149-51 (in Russian).
39. Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Sonina N.P. et al. Effect of magnesium citrate on the course of pregnancy with connective tissue dysplasia [Vliyanie citrata magniya na techenie beremennosti pri displazii soedinitel'noj tkani]. *Ginekologiya*. 2013; 5: 76-82 (in Russian).
40. Lukina T.S., Pavlov O.G., Kozina E.A. Management of pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia [Vedenie beremennyh zhenshchin s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2015; 4: 2-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/> (in Russian) [Accessed: 10.08.2017].
41. Kosheleva N.G., Nikolovskaya E.V. Preventive application of Magne-B6 in pregnant women with arterial hypertension and obesity, suffering from miscarriage [Profilakticheskoe primeneniye Magne-B6 u beremennyh zhenshchin s arterial'noj gipertoniej i ozhireniem, stradayushchih nevynashivaniem beremennosti]. *Ginekologiya*. 2010; 3: 35-8 (in Russian).
42. Sidorova I.S., Unanyan A.L. Complex prevention of preeclampsia in pregnant high-risk groups with the use of organic magnesium salts in combination with pyridoxine [Kompleksnaya profilaktika preehklampsii u beremennyh gruppy vysokogo riska s primeneniem organicheskij solej magniya v sochetanii s piridoksinom]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2013; 4 (13): 74-8 (in Russian).
43. About Plenum of the Presidium of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists [O Plenum Prezidiuma Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 5: 113-5 (in Russian).
44. Obstetrics: national guideline [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhij, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2015: 1080 s (in Russian).
45. Obstetrics and gynecology. Clinical recommendations [Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendacii (Pod red. G.M. Savel'evoj, V.N. Serova, G.T. Suhij)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2016: 1024 s (in Russian).
46. A guide to outpatient care in obstetrics and gynecology [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshchi v akusherstve i ginekologii (Pod red. V.N. Serova, G.T. Suhij, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2016: 1136 s (in Russian).
47. Resolution of National Meeting «Multidisciplinary Approach to the Correction of Magnesium-deficient States», September 12, 2015 (Moscow) [Rezolyuciya Nacional'nogo soveshchaniya «Mul'tidisciplinarnyj podhod k korrekcii magnij-defitsitnyh sostoyanij» ot 12 sentyabrya 2015 g. (Moskva)]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 11: 131 (in Russian).
48. Dizhevskaya E.V. Exchange of scientific data and expert opinions on pharmacotherapy during pregnancy: traditional and modern approaches [Obmen nauchnymi dannymi i ekspertnymi mneniyami po farmakoterapii v techenie beremennosti: traditsionnye i sovremennye podhody]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 9 (4): 93-101 (in Russian).
49. Magne B₆® (Magne B₆®): Film-coated tablets. Instructions for medical use. Magne B₆® forte (Magne B₆® forte): Film-coated tablets. Instructions for medical use. Magne B₆® (Magne B₆®): Solution for oral administration. Instructions for medical use [Magne B₆® (Magne B₆®): Tabletki, pokrytye obolochkoj. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. Magne B₆® forte (Magne B₆® forte): Tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. Magne B₆® (Magne B₆®): Rastvor dlya priema vnutr'. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu]. *RLS*. 2016. URL: <http://www.rlsnet.ru/> (in Russian) [Accessed: 10.08.2017].
50. Gromova O.A., Limanova O.A. Magnesium Deficiency and Muscle Cramps in Pregnant Women: The Possibilities of Therapy (Clinico-Pharmacological Lecture) [Deficit magniya i sudorogi myshc u beremennyh: vozmozhnosti terapii (kliniko-farmakologicheskaya lekciya)]. *Ginekologiya*. 2014; 2: 70-7 (in Russian).

Сведения об авторе:

Дикке Галина Борисовна – заслуженный деятель науки и образования, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО «РУДН». Адрес: ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия, 117198. E-mail: galadikke@yandex.ru.

About the author:

Dikke Galina Borisovna – Honored Scientist and Educator, MD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Advanced Training, PFUR. Address: ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia, 117198. E-mail: galadikke@yandex.ru.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ОНКОГИНЕКОЛОГИИ: САРКОМЫ МАТКИ

*Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Розанов И.А., Титова Е.К.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва*

Резюме

Цель настоящего исследования – провести системный анализ данных, имеющихся в современной научной медицинской литературе и посвященных современным аспектам этиопатогенеза, диагностики и лечения больных с различными формами сарком матки. Настоящее исследование представляет собой попытку обобщить опыт современной медицины в ведении пациенток с саркомами матки и систематизировать актуальную для повседневной клинической практики информацию об этом заболевании. Рассмотрены вопросы современной классификации сарком матки, подробно описаны применяемые методы диагностики, приведены современные представления о стадировании заболевания и дифференцированной тактике ведения пациенток. Одно из наиболее значимых направлений развития онкогинекологии – решение сложившихся проблем, связанных с вопросами диагностики и лечения сарком матки, которые, несмотря на свою «эпидемиологическую» редкость, являются высоко актуальной проблемой онкологии ввиду высоких показателей летальности, тяжести течения заболевания и неполной степени изученности вопросов патогенеза.

Ключевые слова

Саркомы матки, уточняющая диагностика, патогенез сарком матки, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография.

Статья поступила: 15.05.2017 г.; **в доработанном виде:** 20.07.2017 г.; **принята к печати:** 31.08.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Розанов И.А., Титова Е.К. Актуальные вопросы современной онкогинекологии: саркомы матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 70-81. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.070-081.

CURRENT PROBLEMS OF MODERN ONCOGYNECOLOGY: UTERINE SARCOMAS

Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E., Rozanov I.A., Titova E.K.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

The aim of this study was to review and analyze the medical reports on the current aspects of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of uterine sarcomas. Here, we attempt to summarize the available information concerning the patient management and the many issues related to the diagnosis and treatment of this disease. In this study, the updated classification of uterine sarcomas is presented together with the current concepts on staging of the disease. Although «epidemiologically» rare, this group of diseases represents a serious oncological problem because of its severity and high mortality rate, and the lack of complete understanding of its pathogenesis.

Key words

Uterine sarcomas, specified diagnostics, pathogenesis of uterine sarcomas, ultrasound diagnostics, magnetic resonance imaging.

Received: 15.05.2017; **in the revised form:** 20.07.2017; **accepted:** 31.08.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Solopova A.G., Makatsariya A.D., Solopova A.E., Rozanov I.A., Titova E.K. Current problems of modern oncogynecology: uterine sarcomas. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (3): 70-81 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.070-081.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991.

E-mail: dr.solopova@mail.ru (Solopova A.E.).

Введение

Саркома матки является малораспространенным заболеванием: она встречается примерно в 1% случаев гинекологических заболеваний (5% из всех опухолей матки). В тоже время саркомы матки представляют большой клинический интерес в связи с тяжестью течения и «коварностью» данного вида опухоли. В большинстве случаев специфической клинической симптоматики не наблюдается, что затрудняет раннюю диагностику. Чаще всего саркомы встречаются у женщин в постменопаузальном периоде, но также описаны случаи выявления опухоли у молодых женщин и даже у подростков.

Этиопатогенез сарком матки остается до сих пор не в полной мере выясненным – данный вопрос является высоко актуальным для дальнейшего всестороннего изучения онкологами и патологоанатомами.

Самыми распространенными формами саркомы матки являются лейомиосаркома, эндометриальная стромальная саркома, недифференцированная саркома матки. Клинические проявления саркомы матки широко варьируют в зависимости от гистологических подтипов. Большинство симптомов неспецифичны, и часто поставить диагноз «саркома матки» можно только после хирургического вмешательства. Поэтому, несмотря на свою редкость, саркома матки

является очень актуальной онкогинекологической проблемой, требующей пристального внимания и дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования – продемонстрировать имеющиеся на текущем этапе развития медицинской науки представления об эпидемиологии и патогенезе сарком матки, их классификации и особенностях диагностики, лечения и дальнейшего ведения пациентов с данной патологией. Настоящее исследование является классическим обзором, основанном на анализе отечественной и зарубежной научной медицинской литературы.

Эпидемиологические данные

Саркома матки составляет примерно 1% случаев гинекологических заболеваний и 5% всех опухолей матки [1]. В большинстве случаев саркомой матки страдают женщины пожилого возраста, однако в последнее время участились случаи выявления данной опухоли у молодых женщин и даже подростков [2]. Стоит отметить, что у афроамериканских женщин в целом большая вероятность развития саркомы матки, чем у женщин других рас [3].

Факторы риска

Статистические исследования показывают, что среди основных факторов риска самыми значимыми в возникновении саркомы матки являются избыточный вес, гиподинамия, эндокринологические расстройства, гипертоническая болезнь, поздние менархе, предшествующая миома матки. Известно, что саркома матки встречается чаще у женщин-афроамериканок. Имеются данные о генетической предрасположенности к саркоме.

На связь между облучением при лечении рака шейки матки и развитием сарком указывают результаты многих исследований: например, группой польских ученых было проведено исследование, которое позволило установить связь между возникновением саркомы матки и предшествовавшей ей много лет назад лучевой терапией. Кроме того, предположительно, заместительная почечная терапия способна увеличить риск возникновения сарком [4, 5].

Определение саркомы матки с точки зрения патологической анатомии

Саркомы матки являются злокачественными опухолями неэпителиального происхождения, развивающимися из клеток производных мезодермы, в частности, из мезенхимы [6]. Также стоит отметить, что существует опухоль смешанного генеза – карциносаркома, состоящая из эпителиальных и соединительнотканых элементов.

Этиология и патогенез саркомы матки в настоящее время остаются не до конца установленными. Считается, что в развитии данной опухоли имеют значение дисэмбриоплазии, геномные aberrации, рецидивирова-

ющие травмы, патологии матки с пролиферативными изменениями, интоксикации, неблагоприятная экологическая обстановка, лучевая терапия при раке шейки матки, гормональные нарушения (как патологические в репродуктивном возрасте, так и возникающие в период климакса) [3, 7-14].

Саркома матки не является гормонозависимой опухолью, но исследования показали, что в развитии патогенеза карциносаркомы матки не исключен эстрогенный фактор [15]. Поэтому применение антиэстрогенного препарата тамоксифена (применяется при раке молочной железы) также относят к факторам риска возникновения саркомы [16, 17].

Ученые продолжают исследовать роль генетических изменений в возникновении опухолей. Недавние исследования показали, что в возникновении эндометриальной стромальной саркомы и недифференцированных саркомах матки, кроме соматических мутаций, играют роль гибридные гены и альтерации в генах. Предположительно, приводить к развитию недифференцированной саркомы матки могут альтерации в генах EZR, CDH1, RB1, TP53 и PRKAR1A. Была обнаружена 81 мутация: 35 – в эндометриальных стромальных саркомах и 46 – в недифференцированных саркомах матки; 15 из них являются известными и включены в базы данных, связанных с раком, как предположительно канцерогенные (PPARG и IRF4 мутации) [18].

Классификация

Саркома матки относится к мезенхимальным опухолям. Гистологически саркомы матки являются лейомиосаркомами, эндометриальными стромальными саркомами и аденосаркомами, соответственно, в зависимости от гистотипа [19].

Самыми распространенными формами сарком являются лейомиосаркома (55%), карциносаркома (30%) и эндометриальная стромальная саркома (15%) [20]. Важно отметить, что карциносаркома матки больше не относится к саркомам в связи со своим смешанным строением (мезенхимальный и эпителиальный компонент позволяют ее относить как к саркомам матки, так и к метастатической форме рака эндометрия) [21, 22]. Поэтому на текущем этапе развития медицинской науки данный вид опухолей относят к смешанным эпителиальным и мезенхимальным опухолям, что утвердилось в классификации ВОЗ от 2014 года.

До 2009 года стадии саркомы матки разделяли согласно классификации рака тела матки (TMN, FIGO, 1988) [23]. В 2009 году была представлена новая классификация сарком матки, явившаяся результатом совместной работы Комитета FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), сообщества ISGyP (International Society of Gynecologic Pathologists), сообщества IGCS (International Gynecologic Cancer Society) и группы исследователей GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup). Примечательно то, что классификация FIGO основывается на хирургических стадиях, а

TMN – исключительно на клинических или патологических критериях [19, 24].

Классификация сарком матки FIGO, ISGyP и GCG

Лейомиосаркомы и эндометриальные стромальные саркомы

I Опухоль в пределах матки

IA менее 5 см

IB более 5 см

II Опухоль находится за пределами матки, но в пределах малого таза

IIA вовлечение придатков матки

IIB вовлечение тканей малого таза

III Опухоль инвазирует брюшную полость

IIIA один очаг

IIIB более одного очага

IIIC метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфоузлы

IV – IVA Опухоль инвазирует мочевого пузыря и/или прямую кишку

IV B Распространенные метастазы

Аденосаркомы

I Опухоль в пределах матки

IA опухоль в пределах эндометрия/эндоцервикса без инвазии миометрия

IB инвазия в миометрий менее 50%

IC инвазия в миометрий более 50%

II Опухоль распространяется в малый таз

IIA вовлечение придатков матки

IIB опухоль распространяется на ткани малого таза

III Опухоль инвазирует ткани брюшной полости

IIIA один очаг

IIIB более одного очага

IIIC метастазы в тазовые и/или парааортальные лимфоузлы

IVB распространенные метастазы

Карциносаркомы

Стадии карциносаркомы определяются согласно стадиям рака эндометрия.

Существует так же и общепринятая гистологическая классификация сарком матки (табл. 1).

Клинико-морфологическая характеристика

Лейомиосаркома матки – злокачественная опухоль, происходящая из клеток с гладкомышечной дифференцировкой, являющаяся (с точки зрения гистологии) самой распространенной формой саркомы. Лейомиосаркомы могут распространяться локально и регионально, проникая в область таза и вызывая симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы. Также они могут развиваться путем гематогенной диссеминации, чаще всего диссеминируя в легкие [25].

Лейомиосаркомы обычно представляют собой одиночные интрамуральные образования с нечеткими границами, в среднем около восьми сантиметров в диаметре. На разрезе они представляют серо-желтую или розовую структуру с четко наблюдаемыми зонами кровоизлияний и некрозов.

Микроскопически лейомиосаркома состоит из пучков веретеновидных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой. Ядра в клетках – в виде веретена с закругленными концами, гиперхромные, с грубым хроматином и выраженными ядрышками. Примерно в 25% опухолей можно четко заметить инвазию сосудов. При микроскопическом исследовании характерной картиной является клеточная атипия, высокая митотическая активность и некроз клеток опухоли.

Гистологически выделяют эпителиоидный и миксоидный варианты лейомиосаркомы. Эпителиоидные лейомиосаркомы сочетают эпителиоидный фенотип с обычными чертами злокачественной опухоли. В частности, эпителиоидную дифференцировку имеют опухолевые клетки округленной конфигурации с эозинофильной или светлой цитоплазмой. В некоторых случаях можно наблюдать «светлоклеточную», полностью прозрачную цитоплазму [26].

Миксоидная лейомиосаркома является крупной студенистой опухолью, макроскопически которая

Саркомы матки		
	Гомологичные	Гетерологичные
Чистые	Лейомиосаркома	Рабдомиосаркома
	Эндометриальная стромальная саркома	Хондросаркома
	Эндолимфатический стромальный миоз	Эндолимфатический стромальный миоз
	Ангиосаркома	
Смешанные	Карциносаркома	Смешанная мезодермальная опухоль

Таблица 1. Гистологическая классификация сарком матки.

Table 1. Histological classification of uterine sarcomas.

часто выглядит ограниченной. Гладкомышечные клетки широко разделены миксоидным материалом. За счет малоклеточности в опухоли наблюдается незначительное количество митозов. Почти все случаи миксоидных лейомиосарком характеризуются клеточным полиморфизмом и увеличением ядер. Эти опухоли часто инвазируют миометрий и в редких случаях – кровеносные сосуды [26].

С цитологической точки зрения лейомиосаркомы можно дифференцировать по степени злокачественности, дифференцируя высокую степень и низкую степень злокачественности [27].

С клинической точки зрения данные опухоли не обладают специфическими особенностями; они развиваются преимущественно в перименопаузальный период, могут сопровождаться кровотечениями, болями в области малого таза. В клинической практике данный вид опухолей часто обнаруживают случайно после операций, что связано с тем, что биопсия из полости матки может не «продемонстрировать» опухоль [20, 28].

Эндометриальные стромальные саркомы встречаются реже, чем лейомиосаркомы. Согласно приятной в медицинском сообществе цитологической классификации (Liang-Che Tao, 1993), эндометриальные стромальные саркомы разделяют на эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности и эндометриальные стромальные саркомы высокой степени злокачественности. Первый из перечисленных вариантов является очень редкой опухолью, однако рецидивы данного заболевания развиваются у большинства больных. Второй из перечисленных клинических вариантов протекает агрессивнее первого: клетки эндометриальных стромальных сарком высокой степени злокачественности характеризуются более выраженной атипией – контуры ядра отличаются выраженной неровностью, клетки сохраняют неправильно округлую и овальную форму [27, 29, 30].

Согласно гистологической классификации сарком, предложенной ВОЗ в 2014 году, выделяют также и *недифференцированную саркому матки*. Данный вид опухоли характеризуется тем, что опухолевые клетки утратили свою специфическую дифференцировку, в связи с чем гистологическое сходство со стромой у нее отсутствует. Данная категория опухолей характеризуется агрессивным течением и имеет неблагоприятный прогноз. При цитологическом исследовании кроме клеточной атипии выявляется большое количество митозов с наличием патологических форм.

Эндометриальная стромальная саркома обычно выявляется у женщин в пре- или перименопаузальном периоде. Наиболее частыми жалобами у пациенток с данным видом онкогинекологической патологии являются боли в животе, маточное кровотечение, дисменорея; при этом приблизительно у четверти пациенток эндометриальная стромальная саркома протекает бессимптомно [22]. Несмотря на то, что эндометри-

альная стромальная саркома является опухолью с вялотекущим процессом и благоприятным прогнозом, риск рецидивирования варьирует, составляя от 36% до 56 % [31].

Карциносаркома матки (злокачественная мюллерова смешанная опухоль, метастатическая карцинома) составляет 2-4% случаев среди всех прочих злокачественных образований матки [31]. Данная опухоль содержит как мезенхимальный (саркоматозный), так и эпителиальный (канцероматозный) компонент. Несмотря на то, что карциносаркомы матки зачастую классифицируют как смешанные опухоли, считается логичным относить их к эндометриальной карциноме в отличие от аденосарком [24, 32].

Аденосаркома является категорически редко встречающимся подтипом саркомы тела матки. С гистологической точки зрения аденосаркома является смешанной опухолью, состоящей из низкодифференцированной саркомы и железистого эпителия. Микроскопическая картина при этом характерна тем, что строма концентрируется вокруг желез, формируя перигландулярные муфты. Макроскопически аденосаркомы обычно имеют форму полипа, растущего в полость матки; на разрезе видны кисты, заполненные жидкостью, с участками геморрагий и некроза [32]. Типичными симптомами у больных с аденосаркомой являются вагинальные кровотечения, увеличение матки и наличие опухолевой ткани, выступающей из наружного маточного зева. Аденосаркома считается опухолью низкой степени злокачественности, но в то же время рецидивирует она часто – примерно в 25-40% случаев, обычно в полости таза или во влагалище; развитие отдаленных метастазов отмечается в 5% случаев. Прогноз в целом можно оценить как благоприятный, но даже при текущем уровне развития онкогинекологии почти что четверть пациенток с данным видом патологии ожидает летальный исход [33].

Диагностика сарком матки

Опорные клинические симптомы. Заподозрить наличие саркомы можно при наличии следующих клинических признаков:

- нарушения менструального цикла (ациклические кровотечения);
- быстрый рост опухоли матки или миоматозных узлов (иногда наблюдается так называемый «womb (tumor) rapid growth» – феномен, характеризующийся внезапным молниеносным ростом опухоли);
- анемия без кровопотери у больной с фибромиомой;
- ухудшение общего состояния;
- боли в малом тазу;
- повышенная скорость оседания эритроцитов [34, 35].

Так как при саркомах пациентки отмечают симптомы, неспецифичные для данной опухоли (маточное кровотечение, боль в животе, увеличение матки), то диагно-

стировать ее можно, только применяя такие методы инструментальной диагностики, как биопсия ткани матки, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) [36]. Кроме того, описаны случаи, когда саркому матки дифференцируют после лапаротомии при гистохимическом обследовании [10, 37, 38].

Гистопатологический анализ является «золотым стандартом» для диагностики саркомы матки. Гистологически саркома матки характеризуется коагуляционным некрозом и атипией клеток [35].

В настоящее время постепенно в клиническую практику вводят использование *диагностических маркеров*, которые помогают патоморфологам поставить правильный диагноз. Большинство из них являются специфичными для саркомы белками, которые можно обнаружить иммуногистохимическим методом, также это могут быть тканеспецифичные антитела. Кроме того, в исследуемом материале можно обнаружить генетические мутации, амплификации генов или хромосомные транслокации. Например, при обнаружении точечных мутаций в KIT или PDGFRA можно говорить о наличии лейомиосаркомы [38]. А для эндометриальной стромальной саркомы недавно был обнаружен специфичный маркер циклин D1 [39]. Также мутации белков сигнального пути Hedgehog предположительно могут являться маркерами злокачественных опухолей гладкой мускулатуры матки [39]. Несколько исследований продемонстрировали, что сигнальный путь Hedgehog играет роль в клеточной дифференцировке и возникновении опухолей. Среди генов и соответствующих белков, включенных в сигнальный путь, экспрессия SMO, SUFU, и GLI1 была увеличена в лейомиосаркомах. Таким образом, новые исследования позволяют ученым предполагать, что данные об экспрессии белков сигнального пути Hedgehog могут быть полезны для оценки потенциального риска злокачественных образований матки.

Но молекулярные и иммуногистохимические методы, основывающиеся на недавних открытиях ученых, пока являются слишком дорогими для их рутинного применения в больничных лабораториях. Поэтому наряду с обычным исследованием образцов ткани опухоли патоморфологом, широкое распространение и диагностическую ценность приобрели методы функциональной диагностики, такие как УЗИ, МРТ и КТ.

УЗИ – доступный и широко распространенный метод диагностики, но имеет свои недостатки, а именно: обычно требуется дообследование методом МРТ или КТ (используются реже, в основном для диагностики отдаленных метастазов), т.к. полученная картина не всегда позволяет поставить точный диагноз [40, 41].

Для саркомы матки при УЗИ характерна следующая картина:

1. неоднородная эхогенность (чередование зон сниженной и повышенной эхогенности);

2. узловая трансформация матки;
3. дольчатое строение;
4. участки с нарушением питания и некрозом в узлах.

Допплерография позволяет увидеть повышенную васкуляризацию опухоли (выявляется патологический кровоток со снижением индекса резистентности при доплерографии ниже 0,40).

МРТ. Типичная картина на МРТ при саркоме матки следующая:

1. T-1 взвешенное изображение показывает обширную гетерогенную внутримышечную инвазию низкой плотности со средней или высокой интенсивностью сигнала,
2. на T-2 взвешенных изображениях интенсивность сигнала слабая [41, 42].

Дополнительными методами МРТ-диагностики, позволяющими выявить саркому матки, являются диффузионная спектральная томография и перфузионная МРТ. Диффузионная спектральная томография, как и классическая МРТ, является неинвазивной процедурой, не требующей использования контрастного вещества или ионизирующего излучения. Для создания такого изображения используется явление диффузии молекул воды в тканях: молекулы воды постоянно находятся в броуновском движении, скорость их движения (диффузии) зависит от окружения; более свободно диффузия протекает в межклеточных пространствах и более ограничено – внутри клеток: чем меньше клеточная плотность, тем свободнее диффузия [43]. Оценку полученного диффузионного-взвешенного изображения (ДВИ) можно произвести качественным методом (визуальная оценка интенсивности сигнала на изображении) и количественным (оценка измеряемого коэффициента диффузии). ДВИ дает информацию о подвижности воды и клеточности тканей, а также дополнительные данные о степени злокачественности опухолей. Значимую роль такой вид диагностики играет при необходимости дифференцировать лейомиосаркому от лейомиомы, так как обычно отличить доброкачественную опухоль от саркомы матки нельзя ни на основании клинических признаков, ни по результатам УЗИ [6]. Значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) сарком ниже, чем нормального миометрия и доброкачественных опухолей, также на ДВИ интенсивность сигнала выше у сарком. Таким образом, можно отличить лейомиосаркому от лейомиомы, не прибегая к инвазивным методам диагностики. Кроме того, свои особенности ДВИ есть и у других видов сарком [41]. Эндометриальная стромальная саркома и недифференцированная эндометриальная саркома характеризуются высокой интенсивностью сигнала и низкими значениями ИКД, аденосаркома – низкой интенсивностью сигнала. Такие особенности возникают в связи с тем, что в злокачественных опухолях плотность клеток выше, чем в доброкачественных, следовательно,

диффузия будет снижена в большей степени. Однако если лейомиомы содержат в своем составе высоко гиалинизированные коллагеновые волокна, то они будут проявлять себя сигналом низкой интенсивности на T-2 взвешенных изображениях и, соответственно, иметь низкие значения ИКД – так называемый «T2 black out effect» (термин широко употребляется в западной литературе) [42, 44].

Диффузионно-тензорная методика визуализации позволяет оценить направленность диффузии молекул воды, которая выражается индексом анизотропии (фракционная анизотропия – ФА), отображающая такие структурные характеристики ткани, как плотность и ориентация фиброзных волокон. ДВИ имеет большое значение в определении степени инвазии опухоли в эндометрий, а ДТИ позволяет оценить степень инвазии опухоли в миометрий на основе изменений анизотропного слоя с уменьшением значений на карте фракциональной анизотропии [45, 46].

Перфузионная МРТ отображает перфузию тканей после введения контрастного вещества или без него. Использование контрастного вещества обеспечивает высокую чувствительность метода, но имеет свои отрицательные стороны. Оценить состояние исследуемого объекта можно как визуально, так и на основе построенного графика с полученными значениями. В качестве контрастного вещества применяют хелаты гадолиния; в случае, когда контрастный препарат не используют, применяется BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) МР-исследование [47]. Оно основывается на принципе магнитной восприимчивости тканей, связанной с уровнем насыщенности крови кислородом [43]. Применяется такой метод МРТ для изучения васкуляризации опухолей и определения в них объема кровотока. Данный метод повышает информативность и точность исследования с помощью МРТ, но, к сожалению, в гинекологической практике используется нечасто.

Несмотря на высокую визуальную информативность МРТ, только с помощью одного этого метода нельзя поставить диагноз саркомы матки. Как уже было сказано выше, окончательный диагноз можно поставить только после исследования самого опухолевого материала под микроскопом. Диагностическая информативность гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания составляет 80-100%. При эндометриальной стромальной саркоме и лейомиосаркоме, растущей в полость эндометрия, диагноз может быть поставлен на основании цитологического исследования содержимого полости матки. Аспирационная биопсия малоинформативна при лейомиосаркоме, но позволяет заподозрить карциносаркому и эндометриальную саркому в 30% случаев. Подтвердить диагноз саркомы межмышечной локализации можно интраоперационно с морфологическим исследованием биоптата. Также не стоит забывать про

общий анализ крови: у большинства пациенток с саркомой матки увеличены СОЭ и ЛДГ [34].

Лечение

Хирургическое вмешательство

Лечение при саркоме матки в основном хирургическое: экстирпация матки с ее придатками. Благодаря стремительному совершенствованию лапароскопической техники, операции стали минимально инвазивными, а существующие на текущем этапе развития медицины исследования показывают снижение рецидивов опухоли после таких операций. Чаще всего прибегают к тотальной гистерэктомии с билатеральной аднексэктомией. Лимфаденэктомия не показана при лейомиосаркоме и эндометриальной стромальной саркоме из-за низкой вероятности лимфогенного метастазирования, и проводят ее только в случае внematочных проявлений при подозрительном увеличении лимфатических узлов и карциносаркоме [48, 49].

Для лейомиосаркомы стандартным хирургическим лечением является тотальная гистерэктомия с билатеральной аднексэктомией. Если яичники не имеют признаков изменений, то их сохраняют у пациенток, находящихся в репродуктивном периоде и имеющих опухоль на ранней стадии [50]. Так как лимфогенное метастазирование опухоли незначительное, то подвздошную и парааортальную лимфодесекцию не проводят [48, 51-54].

При карциносаркоме матки показана тотальная гистерэктомия, билатеральная аднексэктомия, и так как лимфогенное метастазирование при этой форме саркомы матки высокое, то показана лимфаденэктомия. Использование адъювантной лучевой терапии обеспечивает местный контроль заболевания, также эффективна химиотерапия (карбоплатин + паклитаксел или ифосфамид + цисплатин). Кроме того, проводятся исследования по применению гормональной терапии. При распространенных формах карциносаркомы матки используют цитостатики. Необходимо отметить, что комбинированные режимы химиотерапии по эффекту превосходят монорежимы, но сопряжены с токсическими эффектами [55].

При эндометриальной стромальной саркоме производят гистерэктомию с билатеральной аднексэктомией. Кроме того, при данной форме саркомы матки показано удаление яичников, т.к. доказано влияние гормонального статуса на развитие опухоли [56]. Необходимости в лимфаденэктомии нет, так как частота лимфогенного метастазирования низкая [57]. Вопрос об адъювантной терапии при эндометриальной саркоме матки остается открытым, так как ввиду ее «вялотекущего» развития большинство исследований демонстрирует отсутствие влияния данного вида лечения на прогноз заболевания. Однако исследования групп специалистов FSG (French Sarcoma Group), в которых изучалось влияние химиотерапии (доксифури-

бицин, ифосамид, цисплатин) и радиотерапии, показали увеличение трехлетней выживаемости (55% вместо 48%) [58]. При распространенных и метастатических формах показано гормональное лечение; данных об эффективности комбинаций цитостатиков на данный момент недостаточно для того, чтобы судить о целесообразности их применения.

Хирургическое лечение при *аденосаркоме* стандартное: тотальная гистерэктомия с билатеральной аднексэктомией. Целесообразность лимфаденэктомии пока не изучена до конца, также как и не выяснена до конца роль адъювантной терапии при этом типе саркомы матки. В химиотерапевтическое лечение входит применение комбинации фосфамида с доксорубицином (при диссеминированных формах) [59].

Большую результативность при саркомах матках имеет *комбинированная терапия*: в дополнение к хирургическому вмешательству проводят радиологическое лечение, а после – химиотерапию.

Адъювантная лучевая терапия, несмотря на некоторые успешные случаи применения, не показана при лейомиосаркоме ввиду ее низкой эффективности. Также адъювантная химиотерапия является спорным моментом в лечении лейомиосаркомы, т.к. как ее роль остается недоказанной.

Химиотерапия

При распространенной или метастатической формах лейомиосаркомы используются химиопрепараты либо таргетные агенты (**табл. 2**).

В настоящее время изучаются и постепенно внедряются в практику новые перспективные методы лечения. Одним из них является метод гипербарической оксигенации (ГБО), который на текущем этапе развития медицины начинают применять онкологи при лечении сарком матки. Оксигенация способствует организации некротических участков в опухоли, развитию новых кровеносных сосудов и микроциркуляторного русла, обеспечивая устранение или снижение тканевой гипоксии, тем самым обеспечивая заметный противоопухолевый эффект. Гипербарическая оксигенация организационно представляет собой ингаляции кислорода при повышенном атмосферном давлении и относится к методам общей оксигенотерапии. Были проведены исследования воздействия оксигенотерапии на больных с химиорезистентными рецидивами саркомы и рака тела матки. У больных с

саркомой матки после курса процедур ГБО была выявлена частичная регрессия опухолевого процесса и улучшение общего качества жизни [1].

Рецидивирование и дальнейший прогноз

Саркомы матки отличаются высокой степенью злокачественности: средняя пятилетняя выживаемость составляет 31-64% [60]. Описанные в научной медицинской литературе многолетние наблюдения за течением заболевания позволяют сказать, что самым важным прогностическим фактором является стадия заболевания [28].

Прогноз при лейомиосаркоме обычно неблагоприятный. Риски рецидива колеблются от 53% до 71%. Первые метастазы появляются у 40% пациенток в легких и у 13% пациенток в малом тазу. Средняя пятилетняя выживаемость колеблется в пределах 15-25% [22].

Эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности отличается вялотекущим, скрытым характером течения и благоприятным прогнозом. Метастазы и рецидивы возникают спустя много лет, а риск рецидива колеблется между 36% и 56% [30]. У 40-50% метастазы развиваются в брюшной полости или малом тазу, примерно в 25% случаев – в легких [61]. Стадия заболевания очень сильно влияет на прогноз: у больных с I и II стадией пятилетняя выживаемость составляет 90%, в то время как у пациенток с III или IV стадией этот же показатель составляет лишь 50%. Прогноз при эндометриальной стромальной саркоме высокой степени злокачественности хуже, чем при низкой степени злокачественности, что обусловлено более частыми и ранними рецидивами, а также большей вероятностью летального исхода [47]. Течение недифференцированных стромальных сарком агрессивное, смерть обычно возникает в течение 3 лет от диссеминации опухоли после гистерэктомии [62, 63].

Карциносаркомы являются очень агрессивными опухолями. Рецидивы выявляются у половины пациенток, перенесших хирургическое лечение и адъювантную терапию. Даже на ранних стадиях заболевания риск рецидива колеблется от 47% до 64%. Средняя пятилетняя выживаемость колеблется в пределах 30%, у пациенток с I стадией этот показатель составляет 50%. Прогноз зависит от соотношения карцино-

Первая линия	При лейомиосаркомах – монотерапия доксорубицином (60 мг/м ²) или ифосфамидом (1,5 г/м ²).
Вторая линия	Дакарбазин, пазопанид, телозоломид или гемцитабин с доцетакселом.

Таблица 2. Химиотерапия, применяемая при саркомах матки.

Table 2. Chemotherapy used in the treatment of uterine sarcomas.

матозного и саркоматозного элементов, глубины инвазии в миометрий и вовлечения лимфатических узлов.

Самый благоприятный прогноз среди всех карцином матки – у аденосаркомы. Смертность составляет 25%. Рецидивы обычно возникают за счет мезенхимального компонента, отдаленные метастазы возникают в 5% случаев [47].

Заключение

Саркомы матки – редко встречающаяся патология. Несмотря на это, данное заболевание является актуальной проблемой современной онкогинекологии – недостаточно изучен патогенез сарком матки, соответственно, затруднены вопросы уточняющей диагностики и лечения. Смертность, вызванная описанной в настоящей работе патологией, остается высокой.

Безусловный практический интерес и неоспоримую практическую необходимость имеет вопрос дальнейшего глубокого и всестороннего изучения механизмов патогенеза сарком матки. Выяснение механизмов патогенеза сарком позволит существенно модернизи-

ровать методы уточняющей диагностики, оптимизировать методы лечения, снизить смертность. Разрабатываемые и жизненно необходимые программы скрининга сарком нуждаются в четком патогенетическом обосновании. Это же в равной степени касается и разработки программ комплексной медицинской реабилитации пациентов, перенесших лечение по поводу саркомы матки.

Также серьезный клинический интерес имеет вопрос сохранения фертильности при злокачественных образованиях матки; имеющиеся на настоящее время исследования показывают, что у пациенток репродуктивного возраста с саркомой матки на ранних стадиях есть возможность забеременеть и родить здорового ребенка.

Возникает необходимость улучшить систему своевременных профилактических медицинских осмотров и просветительской деятельности в вопросах онкогинекологии среди населения. В совокупности обозначенные выше меры могли бы привести к улучшению качества жизни и выправлению эпидемиологической ситуации.

Литература:

1. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Дзасохов А.С., Герашенко М.А. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки. *Вестник новых медицинских технологий.* 2008; XV (3): 41-2.
2. Wu T.I., Yen T.C., Lai C.H. Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25 (6): 681-9.
3. Rong H., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review). *Oncol Lett.* 2015; 9: 1495-501.
4. Schick U., Bolukbasi Y., Thariat J., Abdah-Bortnyak R., Kuten A., Igdem S. et al. Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82 (5): e757-63.
5. Осташевский В.А., Барков Е.С., Герасимов А.В., Красильников С.Э., Гуляева Л.Ф. Эпидемиологический анализ 167 случаев саркомы матки в Новосибирской области. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2006; 4 (2): 3-8.
6. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. 5-е изд., стер. М.: Литтерра. 2010: 880 с.
7. Berrington de Gonzalez A., Kutsenko A., Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Research.* 2012; 2 (1): 18.
8. Cuppens T., Tuybaerts S., Amant F. Potential therapeutic targets in uterine sarcomas. *Sarcoma.* 2015; 2015: 243298.
9. Felix A.S., Cook L.S., Gaudet M.M., Rohan T.E., Schouten L.J., Setiawan V.W. et al. The Etiology of Uterine Sarcomas: A Pooled Analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Br J Cancer.* 2013; 108 (3): 727-34.
10. Lin L.L., Brown J.C., Segal S., Schmitz K.H. Quality of Life, Body Mass Index, and Physical Activity among Uterine Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24 (6): 1027-32.
11. Makinen N., Aavikko M., Heikkinen T., Taipale M., Taipale J., Koivisto-Korander R. et al. Exome Sequencing of Uterine Leiomyosarcomas Identifies Frequent Mutations in TP53, ATRX, and MED12. *PLoS Genet.* 2016; 12 (2): e1005850.
12. Arora P., Rao S., Khurana N., Talwar D., Tanwar R. Malignant mixed Mullerian tumor of broad ligament with synchronous ovarian and endometrial carcinoma: a rare association. *J Cancer Res Ther.* 2011; 7 (1): 88-91.
13. Shang W., Huang L., Li L., Li X., Zeng R., Ge S. et al. Cancer Risk in Patients Receiving Renal Replacement Therapy: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Clin Oncol.* 2016; 5 (3): 315-25.
14. Zwierzchowska A., Panek G., Gajewska M. Postradiation carcinosarcoma of the corpus uteri – a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015; 36 (6): 746-9.
15. Szubert M., Suzin J., Stawski P., Kowalczyk-Amico K., Duechler M. Endometriosis and carcinosarcoma – a hypothetical correlation or a proven pathogenetic pathway? Colon carcinosarcoma with origin in endometriotic foci – a case report. *Ginekol Pol.* 2015; 86 (7): 547-50.
16. Purdie D.M., Green A.C. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15 (3): 341-54.
17. Brooks S.E., Zhan M., Cote T., Baquet C.R. Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol.* 2004; 93: 204-8.
18. Choi Y.J., Jung S.H., Kim M.S., Baek I.P., Rhee J.K., Lee S.H. et al. Genomic landscape of endometrial stromal sarcoma of uterus. *Oncotarget.* 2015; 6 (32): 33319-28.
19. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours [Eds. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind]. 7th ed. NY: Wiley-Blackwell. 2009.
20. Sivakumari S., Rajaraman R., Subbiah S. Uterine Sarcoma: The Indian Scenario. *Indian J Surg Oncol.* 2015; 6 (3): 232-6.
21. Oliva E., Carcangiu M.L., Carinelli S.G., Ip P., Loening T., Longacre T.A. et al. Tumours of the uterine corpus [Eds. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young]. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyons, France: IARC Press. 2014: 135-47.
22. Prat J., Mbatani N. Uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131 (Suppl 2): S105-10.
23. Denoix P.F. Nomenclature des cancers. *Bull Inst Nat Hyg (Paris).* 1944: 69-73; 1945: 82-84; 1952: 743-748.
24. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104 (3): 179.
25. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol.* 2016; 29 (Suppl 1): S104-20.
26. Климашевский В.Ф., Туркевич Е.А. Морфологическая классификация сарком тела матки. *Практическая онкология.* 2008; 9 (3): 125-31.
27. Савостикова М.В., Левченко Н.Е., Лактионов К.П., Краснощекова Г.И., Муштенко С.В. Мезенхимальные опухоли тела матки. *Онкогинекология.* 2014; 3: 11-22.
28. Naaman Y.I., Shveiky D., Ben-Shachar I., Shushan A., Mejia-Gomez J., Benshushan A. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J.* 2011; 13 (2): 76-9.

29. Takahama J., Takahashi A., Marugami N., Ogawa M., Takew M., Itoh T. et al. New FIGO Staging of Uterine malignancies with MR Imaging: Correlation with Surgical and Histopathologic Findings. *Congress ECR*. 2011; 1548.
30. Lange S.S., Novetsky A.P., Powell M.A. Recent advances in the treatment of sarcomas in gynecology. *Discov Med*. 2014; 18 (98): 133-40.
31. Zacharie S., Fouelifack F.Y., Fouogue J.T., Fouedjio J.H., Anoudem C.E., Nangue C. Carcinosarcoma of the Corpus Uteri (Malignant Müllerian Mixed Tumor): A Case Report in Yaoundé (Cameroon). *Pan African Medical Journal*. 2013; 16: 145.
32. Taga S., Sawada M., Nagai A., Yamamoto D., Hayase R. A Case of Adenosarcoma of the Uterus. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014; 2014: 342187.
33. Nathenson M.J., Ravi V., Fleming N., Wang W.L., Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18 (11): 68.
34. Cárdenas-Serrano Ó.E., Villalón-López J.S., Ruiz-Mar G., Daza-Benitez L. Diagnostic of uterine sarcoma, review of 11 cases. *Ginecol Obstet Mex*. 2015; 83 (9): 515-21.
35. Hong Liu, Yi Zhu, Guo-Nan Zhang, Chang Wang, Chao Li, Yu Shi. Laparoscopic surgery on broken points for uterine sarcoma in the early stage decrease prognosis. *Sci Rep*. 2016; 6: 31229.
36. Jung-Yun Lee, Hyun Soo Kim, Eun Ji Nam, Sang Wun Kim, Sunghoon Kim, Young Tae Kim Lee et al. Outcomes of uterine sarcoma found incidentally after uterus-preserving surgery for presumed benign disease. *BMC Cancer*. 2016; 16: 675.
37. Monappa V., Kudva R., Hasan R. Uterine malignant mixed müllerian tumor camouflaging as pelvic sarcoma. *J Cancer Res Ther*. 2015; 11 (4): 997-9.
38. Van de Rijn M., Guo X., Sweeney R.T., Beck A.H., West R.B. Molecular Pathological Analysis of Sarcomas Using Paraffin-Embedded Tissue: Current Limitations and Future Possibilities. *Histopathology*. 2014; 64 (1): 163-70.
39. Lee C.H., Marino-Enriquez A., Ou W., Zhu M., Ali R.H., Chiang S. et al. Cyclin D1 as a Diagnostic Immunomarker for Endometrial Stromal Sarcoma with YWHA-FAM22 Rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (10): 1562-70.
40. Park Ga Eun, Rha Sung Eun, Oh Soon Nam, Lee Ahwon, Lee Keun Ho, Kim Mee-Ran. Ultrasonographic Findings of Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus with a Focus on Cystic Degeneration. *Ultrasonography* (Seoul, Korea). 2016; 35 (2): 124-30.
41. Santos P., Cunha T.M. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol*. 2015; 21 (1): 4-9.
42. Ucar M., Guryildirim M. Granulocytic Sarcoma of the Uterus: A Rare Presentation of Extramedullary Relapse of AML and Importance of MRI. *Case Rep Radiol*. 2014; 2014: 501342. DOI: 10.1155/2014/501342.
43. Malayeri A.A., El Khoulil R.H., Zaheer A., Jacobs M.A., Corona-Villalobos C.P., Kamel I.R., Macura K.J. Principles and applications of diffusion-weighted Imaging in cancer detection, staging, treatment and follow-up. *Radiographics*. 2013; 31 (6): 1773-91.
44. Manoharan D., Das C.J., Aggarwal A., Gupta A.K. Diffusion weighted imaging in gynecological malignancies – present and future. *World J Radiol*. 2016; 8 (3): 288-97. DOI: 10.4329/wjr.v8.i3.288.
45. Yonglan H., Ding N., Xue H.D., Jin Z., Hao S., Cao J. Cyclic changes of the uterus and cervix in young and middle-aged women during the menstrual cycle: an initial 3T MR functional imaging study based on T2 mapping and diffusion tensor imaging (DTI) sequences. *Congress ECR*. 2014: C-0498. DOI: 10.1594/ece2014/C-0498.
46. Bozkurt K.D., Bozkurt M., Nazli M.A., Mutlu I.N., Kilickesmez O. Diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging of normal and diseased uterus. *World J Radiol*. 2015; 7 (7): 149-56.
47. Lee C.H., Marino-Enriquez A., Ou W., Zhu M., Ali R.H., Chiang S. et al. The clinicopathologic features of YWHA-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (5): 641-53.
48. Si M., Jia L., Song K., Zhang Q., Kong B. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 27 (1): 109-16.
49. Vrzic-Petronijevic S., Likic-Ladjevic I., Petronijevic M., Argirovic R., Ladjevic N. Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chir Jugosl*. 2006; 53 (3): 67-72.
50. Thomassin-Naggara I., Siles P., Balvay D., Cuenod C.A., Carotte M.F., Bazot M. Diagnostic and Interventional Imaging. *Éditions françaises de radiologie*. 2013; 94 (12): 1291-8.
51. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G. et al. 3-year follow up of SARC005: adjuvant treatment of high risk primary uterine leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel, followed by doxorubicin. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting. *Chicago*. 2011: poster № 78.
52. Ho H.L., Meng M.B., Chen X.L., Zhao L.J., Shu L., Zhang B.L. et al. The prognosis factor of adjuvant radiation therapy after surgery in uterine sarcomas. *Oncotargets Ther*. 2015; 8: 2339-44.
53. Roque D.R., Taylor K.N., Palisoul M., Wysham W.Z., Milam B., Robison K. et al. Gemcitabine and docetaxel compared with observation, radiation, or other chemotherapy regimens as adjuvant treatment for Stage I-to-IV uterine leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26: 505-11.
54. Yu T., Kim H.J., Wu H.G., Ha S.W., Song Y.S., Park N.H. et al. Outcome analysis in patients with uterine sarcoma. *Radiat Oncol J*. 2015; 33: 29-35.
55. Zhu J., Wen H., Bi R., Wu X. Clinicopathological Characteristics, Treatment and Outcomes in Uterine Carcinosarcoma and Grade 3 Endometrial Cancer Patients: A Comparative Study. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (2): e18.
56. Ryu H., Choi Y.S., Song I.C., Yun H.J., Jo D.Y., Kim S. et al. Long-term treatment of residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma with aromatase inhibitors: A report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett*. 2015; 10: 3310-4.
57. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Women's Health*. 2011; 3: 231-41.
58. Pautier P., Floquet A., Gladieff L., Bompas E., Ray-Coquard I., Piperno-Neumann S. et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCOGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1099-104.
59. Denschlag D., Thiel F.C., Ackermann S., Harter P., Juhasz-Boess I., Mallmann P. et al. Sarcoma of the uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (10): 1028-42.
60. Olah K.S., Gee H., Blunt S., Dunn J.A., Kelly K., Chan K.K. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur J Cancer*. 1991; 27 (9): 1095-9.
61. Wang P.H., Wen K.C., Yen M.S. Challenges in the management of recurrent endometrial cancer. *J Chin Med Assoc*. 2016; 79 (24): 171-3.
62. Tanner E.J., Garg K., Leitao M.M., Soslow R.A., Hensley M.L. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol*. 2012; 127 (1): 27-31.
63. Visnovsky J., Kudela E., Slavik P., Krkoska M., Buocik P., Szepe P., Danko J. Survival and risk factors associated with uterine sarcomas and carcinosarcomas in stage I and II. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36 (8): 750-7.

References:

1. Savkova R.F., Yudina L.F., Dzasokhov A.S., Gerashchenko M.A. Hyperbaric oxygenation in the treatment of chemo-resistant recurrences of sarcoma and uterine body cancer [Giperbaricheskaya oksigenaciya v lechenii himiorezistentnykh recidivov sarkomy i raka tela matki]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2008; XV (3): 41-2 (in Russian).
2. Wu T.I., Yen T.C., Lai C.H. Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25 (6): 681-9.
3. Rong H., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer (review). *Oncol Lett*. 2015; 9: 1495-501.
4. Schick U., Bolukbasi Y., Thariat J., Abdah-Bortnyak R., Kuten A., Igdem S. et al.

Outcome and prognostic factors in endometrial stromal tumors: a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82 (5): e757-63.

5. Ostashevsky V.A., Barkov E.S., Gerasimov A.V., Krasilnikov S.E., Gulyaeva L.F. Epidemiological analysis of 167 cases of uterine sarcoma in the Novosibirsk region [Epidemiologicheskij analiz 167 sluchaeov sarkomy matki v Novosibirskoj oblasti]. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya*,

- klinicheskaya medicina. 2006; 4 (2): 3-8 (in Russian).
6. Strukov A.I., Serov V.V. Pathological anatomy: a textbook. 5th ed [Patologicheskaya anatomiya: uchebnik. 5-e izd.]. Moskva: Littera. 2010: 880 s. (in Russian).
 7. Berrington de Gonzalez A., Kutsenko A., Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Research*. 2012; 2 (1): 18.
 8. Cuppens T., Tuyaerts S., Amant F. Potential therapeutic targets in uterine sarcomas. *Sarcoma*. 2015; 2015: 243298.
 9. Felix A.S., Cook L.S., Gaudet M.M., Rohan T.E., Schouten L.J., Setiawan V.W. et al. The Etiology of Uterine Sarcomas: A Pooled Analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Br J Cancer*. 2013; 108 (3): 727-34.
 10. Lin L.L., Brown J.C., Segal S., Schmitz K.H. Quality of Life, Body Mass Index, and Physical Activity among Uterine Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24 (6): 1027-32.
 11. Makinen N., Aavikko M., Heikkinen T., Taipale M., Taipale J., Koivisto-Korander R. et al. Exome Sequencing of Uterine Leiomyosarcomas Identifies Frequent Mutations in TP53, ATRX, and MED12. *PLoS Genet*. 2016; 12 (2): e1005850.
 12. Arora P., Rao S., Khurana N., Talwar D., Tanwar R. Malignant mixed Mullerian tumor of broad ligament with synchronous ovarian and endometrial carcinoma: a rare association. *J Cancer Res Ther*. 2011; 7 (1): 88-91.
 13. Shang W., Huang L., Li L., Li X., Zeng R., Ge S., Xu G. et al. Cancer Risk in Patients Receiving Renal Replacement Therapy: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5 (3): 315-25.
 14. Zwierzchowska A., Panek G., Gajewska M. Postirradiation carcinosarcoma of the corpus uteri – a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36 (6): 746-9.
 15. Szubert M., Suzin J., Stawski P., Kowalczyk-Amico K., Duechler M. Endometriosis and carcinosarcoma – a hypothetical correlation or a proven pathogenetic pathway? Colon carcinosarcoma with origin in endometriotic foci – a case report. *Ginekol Pol*. 2015; 86 (7): 547-50.
 16. Purdie D.M., Green A.C. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001; 15 (3): 341-54.
 17. Brooks S.E., Zhan M., Cote T., Baquet C.R. Surveillance, epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol*. 2004; 93: 204-8.
 18. Choi Y.J., Jung S.H., Kim M.S., Baek I.P., Rhee J.K., Lee S.H., Hur S.Y., Kim T.M., Chung Y.J., Lee S.H. Genomic landscape of endometrial stromal sarcoma of uterus. *Oncotarget*. 2015; 6 (32): 33319-28.
 19. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours [Eds. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind]. 7th ed. NY: Wiley-Blackwell. 2009.
 20. Sivakumari S., Rajaraman R., Subbiah S. Uterine Sarcoma: The Indian Scenario. *Indian J Surg Oncol*. 2015; 6 (3): 232-6.
 21. Oliva E., Carcangiu M.L., Carinelli S.G., Ip P., Loening T., Longacre T.A. et al. Tumours of the uterine corpus [Eds. R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young]. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyons, France: IARC Press. 2014: 135-47.
 22. Prat J., Mbatani N. Uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131 (Suppl 2): S105-10.
 23. Denoix P.F. Nomenclature des cancers. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)*. 1944: 69-73; 1945: 82-84; 1952: 743-748.
 24. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 104 (3): 179.
 25. Oliva E. Practical issues in uterine pathology from banal to bewildering: the remarkable spectrum of smooth muscle neoplasia. *Mod Pathol*. 2016; 29 (Suppl 1): S104-20.
 26. Klimashevsky V.F., Turkevich E.A. Morphological classification of sarcomas of the uterus body [Morfologicheskaya klassifikatsiya sarkom tela matki]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2008; 9 (3): 125-31 (in Russian).
 27. Savostikov M.V., Levchenko N.E., Laktionov K.P., Krasnoshchekova G.I., Mushtenko S.V. Mesenchymal tumors of the uterus body [Mezenhimal'nye opuholi tela matki]. *Onkoginekologiya*. 2014; 3: 11-22 (in Russian).
 28. Naaman Y.I., Shveiky D., Ben-Shachar I., Shushan A., Mejia-Gomez J., Benshushan A. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J*. 2011; 13 (2): 76-9.
 29. Takahama J., Takahashi A., Marugami N. et al. New FIGO Staging of Uterine malignancies with MR Imaging: Correlation with Surgical and Histopathologic Findings. *Congress ECR*. 2011: 1548.
 30. Lange S.S., Novetsky A.P., Powell M.A. Recent advances in the treatment of sarcomas in gynecology. *Discov Med*. 2014; 18 (98): 133-40.
 31. Zacharie S., Foueliffack F.Y., Fouogue J.T., Fouedjio J.H., Anoudem C.E., Nangue C. Carcinosarcoma of the Corpus Uteri (Malignant Müllerian Mixed Tumor): A Case Report in Yaoundé (Cameroon). *Pan African Medical Journal*. 2013; 16: 145.
 32. Taga S., Sawada M., Nagai A., Yamamoto D., Hayase R. A Case of Adenosarcoma of the Uterus. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014; 2014: 342187.
 33. Nathenson M.J., Ravi V., Fleming N., Wang W.L., Conley A. Uterine Adenosarcoma: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18 (11): 68.
 34. Cárdenas-Serrano Ó.E., Villalón-López J.S., Ruiz-Mar G., Daza-Benítez L. Diagnostic of uterine sarcoma, review of 11 cases. *Ginecol Obstet Mex*. 2015; 83 (9): 515-21.
 35. Hong Liu, Yi Zhu, Guo-Nan Zhang, Chang Wang, Chao Li, Yu Shi. Laparoscopic surgery on broken points for uterine sarcoma in the early stage decrease prognosis. *Sci Rep*. 2016; 6: 31229.
 36. Jung-Yun Lee, Hyun Soo Kim, Eun Ji Nam, Sang Wun Kim, Sunghoon Kim, Young Tae Kim Lee et al. Outcomes of uterine sarcoma found incidentally after uterus-preserving surgery for presumed benign disease. *BMC Cancer*. 2016; 16: 675.
 37. Monappa V., Kudva R., Hasan R. Uterine malignant mixed müllerian tumor camouflaging as pelvic sarcoma. *J Cancer Res Ther*. 2015; 11 (4): 997-9.
 38. Van de Rijn M., Guo X., Sweeney R.T., Beck A.H., West R.B. Molecular Pathological Analysis of Sarcomas Using Paraffin-Embedded Tissue: Current Limitations and Future Possibilities. *Histopathology*. 2014; 64 (1): 163-70.
 39. Lee C.H., Marino-Enriquez A., Ou W., Zhu M., Ali R.H., Chiang S. et al. Cyclin D1 as a Diagnostic Immunomarker for Endometrial Stromal Sarcoma with YWHA-FAM22 Rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (10): 1562-70.
 40. Park Ga Eun, Rha Sung Eun, Oh Soon Nam, Lee Ahwon, Lee Keun Ho, Kim Mee-Ran. Ultrasonographic Findings of Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus with a Focus on Cystic Degeneration. *Ultrasonography* (Seoul, Korea). 2016; 35 (2): 124-30.
 41. Santos P., Cunha T.M. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol*. 2015; 21 (1): 4-9.
 42. Ucar M., Guryildirim M. Granulocytic Sarcoma of the Uterus: A Rare Presentation of Extramedullary Relapse of AML and Importance of MRI. *Case Rep Radiol*. 2014; 2014: 501342. DOI: 10.1155/2014/501342.
 43. Malayeri A.A., El Khouli R.H., Zaheer A., Jacobs M.A., Corona-Villalobos C.P., Kamel I.R., Macura K.J. Principles and applications of diffusion-weighted Imaging in cancer detection, staging, treatment and follow-up. *Radiographics*. 2013; 31 (6): 1773-91.
 44. Manoharan D., Das C.J., Aggarwal A., Gupta A.K. Diffusion weighted imaging in gynecological malignancies – present and future. *World J Radiol*. 2016; 8 (3): 288-97. DOI: 10.4329/wjr.v8.i3.288.
 45. Yonglan H., Ding N., Xue H.D., Jin Z., Hao S., Cao J. Cyclic changes of the uterus and cervix in young and middle-aged women during the menstrual cycle: an initial 3T MR functional imaging study based on T2 mapping and diffusion tensor imaging (DTI) sequences. *Congress ECR*. 2014: C-0498. DOI: 10.1594/ece2014/C-0498.
 46. Bozkurt K.D., Bozkurt M., Nazli M.A., Mutlu I.N., Kilickesmez O. Diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging of normal and diseased uterus. *World J Radiol*. 2015; 7 (7): 149-56.
 47. Lee C.H., Marino-Enriquez A., Ou W., Zhu M., Ali R.H., Chiang S. et al. The clinicopathologic features of YWHA-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36 (5): 641-53.
 48. Si M., Jia L., Song K., Zhang Q., Kong B. Role of Lymphadenectomy for Uterine Sarcoma: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 27 (1): 109-16.
 49. Vrzic-Petronijevic S., Likić-Ladjević I., Petronijevic M., Argirovic R., Ladjević N. Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chir Iugosl*. 2006; 53 (3): 67-72.
 50. Thomassin-Naggara I., Siles P., Balvay D., Cuenod C.A., Carette M.F., Bazot M. Diagnostic and Interventional Imaging. *Éditions françaises de radiologie*. 2013; 94 (12): 1291-8.
 51. Hensley M.L., Wathen K., Maki R.G. et al. 3-year follow up of SARC005: adjuvant treatment of high risk primary uterine

- leiomyosarcoma with gemcitabine/docetaxel, followed by doxorubicin. Connective Tissue Oncology Society Annual Meeting. *Chicago*. 2011: poster № 78.
52. Ho H.L., Meng M.B., Chen X.L., Zhao L.J., Shu L., Zhang B.L. et al. The prognosis factor of adjuvant radiation therapy after surgery in uterine sarcomas. *Oncol Targets Ther*. 2015; 8: 2339-44.
 53. Roque D.R., Taylor K.N., Palisoul M., Wysham W.Z., Milam B., Robison K. et al. Gemcitabine and docetaxel compared with observation, radiation, or other chemotherapy regimens as adjuvant treatment for Stage I-to-IV uterine leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26: 505-11.
 54. Yu T., Kim H.J., Wu H.G., Ha S.W., Song Y.S., Park N.H. et al. Outcome analysis in patients with uterine sarcoma. *Radiat Oncol J*. 2015; 33: 29-35.
 55. Zhu J., Wen H., Bi R., Wu X. Clinicopathological Characteristics, Treatment and Outcomes in Uterine Carcinosarcoma and Grade 3 Endometrial Cancer Patients: A Comparative Study. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (2): e18.
 56. Ryu H., Choi Y.S., Song I.C., Yun H.J., Jo D.Y., Kim S. et al. Long-term treatment of residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma with aromatase inhibitors: A report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett*. 2015; 10: 3310-4.
 57. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Women's Health*. 2011; 3: 231-41.
 58. Pautier P., Floquet A., Gladiéff L., Bompas E., Ray-Coquard I., Piperno-Neumann S. et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1099-104.
 59. Denschlag D., Thiel F.C., Ackermann S., Harter P., Juhasz-Boess I., Mallmann P. et al. Sarcoma of the uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (10): 1028-42.
 60. Olah K.S., Gee H., Blunt S., Dunn J.A., Kelly K., Chan K.K. Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma. *Eur J Cancer*. 1991; 27 (9): 1095-9.
 61. Wang P.H., Wen K.C., Yen M.S. Challenges in the management of recurrent endometrial cancer. *J Chin Med Assoc*. 2016; 79 (24): 171-3.
 62. Tanner E.J., Garg K., Leitao M.M., Soslow R.A., Hensley M.L. High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment, and survival outcomes. *Gynecol Oncol*. 2012; 127 (1): 27-31.
 63. Visnovsky J., Kudela E., Slavik P., Krkoska M., Buocik P., Szepe P., Danko J. Survival and risk factors associated with uterine sarcomas and carcinosarcomas in stage I and II. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015; 36 (8): 750-7.

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Солопова Алина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Розанов Иван Андреевич – студент 6 курса медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: exelbar@yandex.ru.

Титова Екатерина Константиновна – студентка 5 курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: katerina.mgmu@mail.ru.

About the authors:

Solopova Antonina Grigorievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Makatsariya Alexander Davidovich – MD, corresponding member of RAS, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Solopova Alina Evgenievna – PhD, Assistant Professor, Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Faculty of Internal Diseases, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: dr.solopova@mail.ru.

Rozanov Ivan Andreevich – 6th year student, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: exelbar@yandex.ru.

Titova Ekaterina Konstantinovna – 5th year student, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: katerina.mgmu@mail.ru.

THE BASIC POINTS OF SAFE MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN PATIENTS WITH MARFAN SYNDROME

Radetskaya L.S.¹, Makatsariya A.D.¹, Bitsadze V.O.¹,
Khamani N.M.¹, Mitryuk D.V.², Makatsariya N.A.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² State Medical and Pharmaceutical University «Nicolae Testemitanu», Republic of Moldova, Kishinev

Summary

Marfan syndrome is dominantly inherited connective tissue diseases, associated with microfibrillar fiber connective tissue deficiency in vascular walls, heart valves, joints, dural membrane, bones, and other organs. Diagnosis may be confirmed by clinical criteria and molecular tests. Pregnancy bears a risk of fatal complications, including aortic dissection, aortic root dilation, mitral valve insufficiency. Women must be followed and managed in a high risk pregnancy unit by a team from obstetricians, cardiologists, anesthetists, pediatricians, neonatologists and cardiac surgeons who are skilled in high risk pregnancies. This approach allows to avoid the serious maternal and fetal complications. Caesarean section should be offered for such patients, because it minimizes the hemodynamic changes, associated with vaginal delivery. Some authors recommend to perform post-caesarean hysterectomy, because of the high incidence of massive hemorrhage in postpartum.

Key words

Mesenchymal displasias, inherited connective tissue disorders, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, pregnancy, aortic dissection in pregnancy, cesarean section, bleeding, hemorrhage.

Received: 28.08.2017; in the revised form: 15.09.2017; accepted: 06.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Radetskaya L.S., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khamani N.M., Mitryuk D.V., Makatsariya N.A. The basic points of safe management of pregnancy and delivery in patients with Marfan syndrome. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2017; 11 (3): 82-87. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.082-087.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991.

E-mail: gemostasis@mail.ru (Khamani N.M.).

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Радецкая Л.С.¹, Макацария А.Д.¹, Бицадзе В.О.¹, Хамани Н.М.¹, Митрюк Д.В.², Макацария Н.А.¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

² Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану

Республики Молдова, Кишинев

Резюме

Синдром Марфана является доминантно-наследуемым заболеванием соединительной ткани, связанным с дефицитом соединительной ткани микрофибриллярных волокон в стенках сосудов, клапанах сердца, суставах, оболочке мозга, костях и других органах. Диагноз может быть поставлен с помощью клинических признаков и молекулярных тестов. Беременность связана с высоким риском опасных осложнений, включая расслоение аорты, расширение корня аорты, недостаточность митрального клапана. Беременные с синдромом Марфана относятся к группе высокого риска и должны находиться под наблюдением акушеров, кардиологов, анестезиологов, педиатров, неонатологов и кардиохирургов, имеющих опыт ведения сложных беременностей. Групповой подход позволяет избежать серьезных осложнений у матери и плода. Таким пациенткам следует предлагать кесарево сечение, поскольку оно минимизирует гемодинамические нарушения, связанные с вагинальными родами. Из-за частых послеродовых массивных кровотечений некоторые авторы рекомендуют выполнять гистерэктомию сразу после кесарева сечения.

Ключевые слова

Мезенхимальные дисплазии, наследственные болезни соединительной ткани, синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, болезнь Ослера-Вебера-Рендю, беременность, расслоение аорты при беременности, кесарево сечение, кровотечение, кровоизлияние.

Статья поступила: 28.08.2017 г.; **в доработанном виде:** 15.09.2017 г.; **принята к печати:** 06.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Радецкая Л.С., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Митрюк Д.В., Макацария Н.А. Ведение беременности и родоразрешения у больных с синдромом Марфана. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 82-87 (in English). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.082-087.

Introduction

Marfan syndrome is an autosomal dominant connective tissue disease associated with a mutation in the fibrillin gene, one of the main elastic components of connective tissue. In this case, the synthesis of microfibrillary fibers in the walls of vessels, heart valves, ligaments, joints, dura mater, bones and other organs is disturbed. The prevalence of the Marfan syndrome according to various sources is 1 per 5-10 thousand of the population [1-3].

What is the molecular genetic defect?

Synthesis of fibrillin type 1 is encoded by a gene located on chromosome 15q21.1. Most mutations represent missense mutations, less frequently there are nonsense mutations and mutations with a shift of the reading frame. There is no clear correlation with the species and localization of the mutation and the severity of the Marfan syndrome. Even mutations in the same codon can lead to both severe Marfan syndrome of newborns and to the classic Marfan syndrome in adults. It was also found that

mutations in the central region of the gene (exons 24-32), the so-called «neonatal site», cause a wide range of manifestations from the severe Marfan syndrome in newborns to isolated ectopia of the lens.

What are the clinical manifestations of Marfan syndrome?

The most frequent clinical signs of the disease are progressive dilatation of the aorta, prolapse and insufficiency of the mitral and aortic valves, hypermobility of the joints, high growth, long limbs, arachnodactyly, chest deformation, scoliosis, lens subluxation, myopia, gothic palate, striae on the skin. X-ray examination often reveals ectasia of the dura mater and protrusion of the acetabulum. In some cases, there is a history of repeated episodes of pneumothorax. Manifestations of the cardiovascular system have a particular importance because of them the

high mortality is associated with this disease [4]. A major problem with Marfan's syndrome, as with other hereditary collagen diseases, is multiple cerebral aneurysms. Their incidence in patients with Marfan syndrome is about 28%, according to autopsy data.

How to diagnose Marfan syndrome?

Currently, the diagnosis of Marfan syndrome is established in accordance with the diagnostic criteria of Ghent, which were proposed in 1996 in place of the previously existing Berlin criteria of the year 1988 (**table 1**).

One basic criteria from the two different organ systems is necessary for diagnosis to be made (4 features from the skeleton form the main criterion) and 1 additional criterion from another system.

Changes in the skeleton can be assessed according to the Steinberg's symptoms (the nail phalanx of the thumb

System	The main criteria	Additional criteria
Skeletal abnormalities	At least 4 of the following symptoms: - pigeon chest (pectus carinatum) - pronounced deepening in the thoracic region, requiring surgical correction - disproportionately high growth (the ratio of the upper segment to the bottom is less than 0.86 or the ratio of the magnitude of the span of arms to growth is more than 1.05) - scoliosis > 200 or spondylolisthesis - incomplete extension in the elbow joint (< 1700) - flat feet with valgus foot deviation; - protrusion of the acetabulum	2 main criteria or 1 primary and 2 of the following symptoms: - deepening in the thorax - hypermobility of joints - high palate - specific face
Organ of vision	subluxation of the lens	- flattening of the cornea - an increase in the long axis of the eyeball, leading to myopia - hypoplasia of the iris or ciliary muscle, leading to miosis
The cardiovascular system	- aortic root dilatation - ascending aortic dissection	- mitral valve prolapse - pulmonary artery dilation at the age of 40 years - calcification of the mitral valve at the age of 40 years - dilation and dissection of other aortic areas
Lungs	absence	spontaneous pneumothorax
Skin	absence	- atrophic striae - recurrent hernia
Spinal cord	lumbosacral ectasia of the dura mater	absence
Genetic data	- presence of Marfan syndrome in accordance with the listed criteria among close relatives of patients, regardless of the presence of a mutation in the fibrillin gene - presence of the DNA markers of the Marfan syndrome among the relatives	absence

Table 1. The main diagnostic criteria for the Marfan syndrome.

Таблица 1. Основные диагностические критерии синдрома Марфана.

extends beyond the inner border of the hand) and Walker-Murdoch's (with the wrist around the thumb and little finger partially overlapping each other) X-ray (to detect protrusion of the acetabulum) and MRI (For the detection of lumbosacral ectasia) are carried out only in those cases when existing criteria are not sufficient for the diagnosis.

Particularly it is necessary to single out the so-called «marfanoid phenotype». It includes not pronounced signs of the syndrome, such as high growth, arachnodactyly, hypermobility of the joints, high gothic palate and other symptoms when there are not enough criteria for diagnosis. Marfanoid phenotype is also characterized by such indicators as the ratio of the upper segment to the bottom less than 0.86 and the ratio of the magnitude of the span of arms to growth is more than 1.05. The length of the lower segment is measured from the pubic symphysis to the floor, the length of the upper segment is the difference between the height and length of the lower segment. Such patients need constant monitoring, because they have a high risk of developing more serious manifestations of Marfan syndrome.

Molecular diagnostics of the Marfan syndrome is complicated by two reasons: first, each mutation in the fibrillin-1 gene is unique and the probability of its recurrence is extremely small; secondly, mutations in the fibrillin-1 gene are detected not only in Marfan's syndrome, but also in diseases similar to it, which do not have severe manifestations of the cardiovascular system, for example, in the case of MASS syndrome (myopia, mitral valve prolapse, aortic dilatation, skin involvement, skeletal involvement), an isolated subluxation of the lens.

With what diseases can the Marfan syndrome be differentiated?

Such diseases include Luyang-Frins syndrome (a rare X-linked disease, manifested by mental retardation and some signs similar to Marfan's syndrome), the Shprintzen-Goldberg syndrome (a disease with autosomal dominant inheritance, accompanied by craniosynostosis). In some cases, the syndrome of the Shprintzen-Goldberg reveals a mutation in the fibrillin-1 gene, so some authors refer it to the rare variants of the Marfan syndrome. In homocysteinuria, excretion of homocysteine in the urine is detected in addition to the marfanoid phenotype, and in the Bella syndrome (an autosomal dominant disease associated with a mutation in the fibrillin gene-2), the contractures in the joints and the anomalous structure of the auricles.

In some cases, a differential diagnosis with Marfan syndrome presents certain difficulties. So, the MASS syndrome can be considered as a variant of the Marfan syndrome. The name comes from the initial letters of the main symptoms of the disease: myopia, mitral valve prolapse, aortic dilatation, skin involvement, skeletal involvement. The manifestations of the MASS syndrome are similar to those in the Marfan syndrome, but they are

much less pronounced. Dilation of the aorta, generally, is not expressed and does not tend to progress. Some cases of the disease are accompanied by a mutation in the fibrillin gene 1. An autosomal dominant disease with a marfanoid phenotype and ectopic lens is described, but without any cardiovascular symptoms accompanied by a mutation in the fibrillin gene 1. With mutations in genes of chromosomes 5 and 11 which are not yet identified, congenital aortic aneurysms without other signs of Marfan syndrome are associated. Many symptoms of such diseases as Ehlers-Danlo syndrome and Sticker syndrome are similar to Marfan's syndrome. However, for Ehlers-Danlo syndrome the increased skin extensibility and its damage at the slightest trauma is more typical, and for Sticker syndrome – myopia with retinal detachment, but there is no ectopia of the lens. In addition, patients with Sticker Syndrome often have hypoplasia of the facial part of the skull, cleft palate and hearing loss.

What are the main principles of safe planning and management of pregnancy in patients with Marfan syndrome?

Patients with Marfan syndrome are recommended to have a thorough examination during pregnancy planning, which necessarily includes transthoracic or transesophageal ultrasound examination of the aorta. With aortic diameter of more than 4 cm, pregnancy is contraindicated. All necessary surgical interventions on the valves and aorta should be performed before pregnancy [5].

In the management of pregnant women with Marfan syndrome, two main factors should be considered:

- pregnant women with Marfan syndrome have a high risk of developing lethal complications from the cardiovascular system (in particular aortic rupture);
- disease is inherited in children in 50% of cases.

The reasons for the high risk of aortic rupture during pregnancy in patients with Marfan syndrome are physiological increase in the volume of circulating blood and cardiac output in the background of a congenital abnormality of collagen. Hormonal changes also have a certain significance. The inhibitory effect of estrogens on the deposition of collagen and elastin in the aortic wall is shown. In experiments on rats, the stimulating effect of progesterone on the deposition of non-collagen proteins in the aortic wall was also demonstrated. Gestational hypertension and preeclampsia acutely increase the risk of dilatation, stratification and rupture of the aorta.

Approximately 70% of pregnant women have an aortic rupture in the area 2 cm above the aortic valve or in the descending thoracic aorta. Usually, aortic damage affects only half of the diameter of the aorta, the other half remains intact. When the ascending aorta ruptures, generally, the right lateral wall is involved, then the process spreads downward, capturing the arc and chest of the descending aorta, which often leads to the involvement of the right coronary, left common carotid and left subclavian arteries [6, 7].

When is it possible to diagnose the development of aortic dissection in Marfan syndrome?

Well-timed diagnosis and therapy of sudden dissection of the aorta is vital, as about 50% of patients die within 48 hours after the onset of the complication [8]. During pregnancy, this percentage is much higher [9]. The main symptoms of aortic dissection are chest pain radiating to the back, shoulders and abdomen. The most dangerous complications are extravasal bleeding in the pericardium, pleural cavity, mediastinum, retroperitoneal space, pulmonary artery wall, heart cavity. In addition, symptoms associated with partial or complete occlusion of various arteries with hematoma of the aortic middle shell are often observed. Occlusion of coronary arteries can lead to sudden death or myocardial infarction, general carotid – to syncopal conditions, stroke or coma, subclavian artery – upper limb ischemia and paraparesis, intercostal or lumbar arteries – spinal cord ischemia. Sometimes there is an occlusion of the celiac trunk, renal, mesenteric or common iliac arteries. Due to dilatation or stratification of the aorta at the level of the aortic valve, severe aortic insufficiency and pulmonary edema can develop. Obstruction of the aorta or pulmonary artery often leads to circulatory collapse. Physical examination often reveals a pulse deficit, a diastolic noise on the aorta, neurologic manifestations (cerebrovascular disorders, loss of consciousness, paraparesis or paraplegia). Chest X-ray reveals an expansion of the mediastinum. Sometimes there are signs of hemothorax (mainly left-sided with the separation of the distal aorta). However, the radiographic data are non-specific and the absence of pathological changes on the radiographs does not allow to exclude the diagnosis. The gold standard for the diagnosis of aortic dissection is aortography. However, in connection with their non-invasiveness and the absence of a negative effect on the fetus, the methods of choice during pregnancy are contrast computer tomography, magnetic resonance imaging, transesophageal echocardiography and ultrasound. Differential diagnosis of aortic dissection in pregnant women with Marfan syndrome is performed with acute conditions such as amniotic fluid embolism, myocardial infarction and aortic regurgitation due to other causes, pneumothorax, stroke, rupture of the uterus, placental abruption, thrombosis of mesenteric vessels. Generally, the diagnosis of aortic dissection is established post mortem [10, 11].

Is it possible to reduce the risk of life-threatening complications in pregnant women with Marfan syndrome?

To prevent and well-timed correction of life-threatening complications during the whole pregnancy, patients with

Marfan syndrome should be closely monitored by obstetricians and vascular surgeons. For all pregnant women with Marfan syndrome (not even previously having signs of cardiovascular damage) transthoracic ultrasound or MRI in dynamics is prescribed [12].

The effectiveness of beta-blockers to prevent progressive aortic dilatation has been proven in many studies. When the distal aortic rupture is broken, intravenous beta-blockers are used to achieve a 20% decrease in heart rate, a decrease in blood pressure and left ventricular contractility [13]. Surgical intervention in situations of ineffectiveness of drug therapy, rupture or threat of aortic rupture, progressive aortic dissection is prescribed. In situation of separation of the proximal aorta, urgent surgical intervention is necessary, because only this measure can prevent a fatal outcome [14, 15]. Urgent surgical intervention is also prescribed for pregnant women with Marfan syndrome with augmentation of aorta diameter exceeding 45 mm: in the early terms, abortion is recommended, in the late – a caesarean section with subsequent reconstructive surgery on the aorta [14, 15]. Another frequent indication for urgent surgical intervention during pregnancy in patients with Marfan syndrome is progressive aortic insufficiency. The success of surgical interventions in pregnant women with Marfan syndrome depends on the severity of the complication, the length of pregnancy, the timeliness of the intervention. Siu et al. describe the case of a favorable outcome of pregnancy after reconstructive surgery on the ascending aorta and aortic valve made at the 22nd week of pregnancy due to aortic dilatation from 5.5 to 7.7 cm. There are also cases of favorable pregnancy outcomes after surgical interventions due to aorta stratification [15, 16]. However, in most cases, surgical treatment leads to the termination of pregnancy, so if the fetus is viable, the cesarean section is performed before or at the same time as the heart and vascular surgery [15, 16].

What are the features of the delivery of patients with Marfan syndrome?

The optimal method of delivery of pregnant women with Marfan syndrome is a cesarean section, which minimizes hemodynamic changes associated with vaginal delivery. Only in a few cases with aortic diameter less than 40 mm, absence of concomitant manifestations of the disease, adequate anesthesia and good control of blood pressure, vaginal delivery is possible. In certain cases, to shorten the second period of labor, forceps delivery is prescribed. Some authors recommend at the same time with cesarean section to do a hysterectomy, because in the postpartum period, mothers with Marfan syndrome often have massive uterine bleeding. The cause of such bleeding is a violation of the contractility of the spiral arteries, which occurs in other connective tissue diseases, for example, in the Ehlers-Danlo syndrome.

References / Литература:

- Guntupalli K.K., Karnad D.R., Bandi V., Hall N., Belfort M. Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium. *Chest*. 2015; 148 (5): 1333-45.
- Hassan N., Patenaude V., Oddy L., Abenheim H.A. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2015; 30 (2): 123-30.
- Emmanuel Y., Thorne S.A. Heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (5): 579-97.
- Naud K., Horne G., Van den Hof M.A. Woman With Marfan Syndrome in Pregnancy: Managing High Vascular Risk With Multidisciplinary Care. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (8): 724-7.
- Omnes S., Jondeau G., Detaint D., Dumont A., Yazbeck C., Guglielminotti J., Luton D., Azria E. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013; 122 (3): 219-23.
- Westhoff-Bleck M., Hilfiker-Kleiner D. Marfan syndrome and pregnancy: monitoring and management. *Eur Heart J*. 2015; 36 (18): 1066-7.
- Coulon C. Thoracic aortic aneurysms and pregnancy. *Presse Med*. 2015; 44 (11): 1126-35.
- Cox D.A., Ginde S., Kuhlmann R.S., Earing M.G. Management of the pregnant woman with Marfan syndrome complicated by ascending aorta dilation. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (4): 797-802.
- Kim S.W., Kim D., Hong J.M. Acute aortic dissection in pregnancy with the Marfan syndrome. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 47 (3): 291-3.
- Kim W.H., Bae J., Choi S.W., Lee J.H., Kim C.S., Cho H.S., Lee S.M. Stanford type A aortic dissection in a patient with Marfan syndrome during pregnancy: a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2016; 69 (1): 76-9.
- Master M., Day G. Acute aortic dissection in pregnancy in a woman with undiagnosed marfan syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012; 2012: 490169.
- Muñoz Mosquera L., De Backer J. Managing aortic aneurysms and dissections during pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015; 13 (6): 703-14.
- Smok D.A. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014; 38 (5): 295-303.
- Wanga S., Silversides C., Dore A., de Waard V., Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol*. 2016; 32 (1): 78-85.
- Yang Z., Yang S., Wang F., Wang C. Acute aortic dissection in pregnant women. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 64 (5): 283-5.
- Yang G., Peng W., Zhao Q., Peng J., Xiang X., Chai X. Aortic dissection in women during the course of pregnancy or puerperium: a report of 11 cases in central south China. *Int J ClinExp Med*. 2015; 8 (7): 11607-12.

About the authors:

Radetskaya Lyudmila Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Makatsariya Aleksander Davidovich – MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Khamani Nadine Moktarovna – post-graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Mitryuk Diana Viktorovna – assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SMPH «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova. Address: bul. Shtefan chel Mare, 165, Kishinev, Republic of Moldova. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

Makatsariya Nataliya Aleksandrovna – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: makatsariya@gmail.com. Tel.: +7(499)2072763.

Сведения об авторах:

Радецкая Людмила Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Митрюк Диана Викторовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГМФУ им. Николае Тестемицану Республики Молдова. Адрес: бул. Штефан чел Маре, 165, Кишинев, Молдова. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

Макацария Наталия Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: makatsariya@gmail.com. Тел.: +7(499)2072763.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЗА РЕДКОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАЦИЕНТКИ С СОЧЕТАННОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ

Воробьев А.В., Макацария А.Д.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

В статье описан клинический случай редкой формы тромбоза – тромбоз яичниковой вены в сочетании с тромбозом правой общей подвздошной вены. Симптомы изначально были трактованы как острый аппендицит, по поводу чего была проведена лапароскопия, по итогам которой был установлен диагноз «острый эндометрит, острый сальпингоофорит». На фоне терапии без динамики была проведена КТ, и обнаружены тромбозы нетипичных локализаций, а также образование в области матки, оказавшееся низкодифференцированной аденокарциномой. При изучении анамнестических данных были выявлены многочисленные указания на наличие семейной тромбофилии, что и было подтверждено лабораторными исследованиями. С учетом проведенного хирургического лечения и выявленной сочетанной формы тромбофилии была рекомендована перманентная антикоагулянтная терапия.

Ключевые слова

Тромбоз редкой локализации, генетическая и приобретенная тромбофилия, антикоагулянтная терапия, злокачественные новообразования, тромботические осложнения, патогенез тромботических осложнений, онкологические больные, профилактика тромбозов, нарушения гемостаза.

Статья поступила: 17.08.2017 г.; в доработанном виде: 11.09.2017 г.; принята к печати: 02.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воробьев А.В., Макацария А.Д. Клинический случай тромбоза редкой локализации у онкологической пациентки с сочетанной формой тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 88-93. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.088-093.

RARE THROMBOSIS LOCALIZATION IN A CANCER PATIENT WITH COMBINED THROMBOPHILIA: A CLINICAL CASE

Vorobiev A.V., Makatsaria A.D.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

This report presents a rare case of thrombophilia – thrombosis of the ovarian vein in combination with thrombosis of the right common iliac vein. The symptoms were initially interpreted as acute appendicitis that led to the decision to perform laparoscopy. Thereafter, a different diagnosis – acute endometritis, acute salpingo-oophoritis – was proposed. As the subsequent treatment resulted in no improvement, a CT scan was performed to detect thrombi of a typical localizations and a mass in the uterus area, which turned out to be a poor-differentiated adenocarcinoma. In the patient's medical history, multiple signs of family thrombophilia were found; further laboratory tests also pointed to the diagnosis of thrombophilia. Considering the previously performed surgery and the confirmed thrombophilia of rare localization, permanent anticoagulant therapy was recommended.

Key words

Thrombosis of rare localization, genetic thrombophilia, acquired thrombophilia, anticoagulant therapy, malignant neoplasms, thrombotic complications, pathogenesis of thrombotic complications, cancer patient, prevention of thrombosis, hemostasis disorders.

Received: 17.08.2017; **in the revised form:** 11.09.2017; **accepted:** 02.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Vorobiev A.V., Makatsaria A.D. Rare thrombosis localization in a cancer patient with combined thrombophilia: a clinical case. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (3): 88-93 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.088-093.

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: alvorobev@gmail.com (Vorobiev A.V.).

Введение

Важной проблемой в клинической практике являются тромбозы редких локализаций, такие как тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари), селезеночных, мезентериальных, яичниковых вен, вен сетчатки, головного мозга, воротной вены, подмышечной и подключичной вен. Такие тромбозы являются очень серьезной патологией, которая часто остается нераспознанной, и диагностируются только на аутопсии, так как симптомы этих угрожающих состояний в большинстве своем неспецифичны. Причиной такого рода осложнений в большинстве случаев являются врожденные и приобретенные формы тромбофилии. Кроме этого, тромбозы нетипичной локализации могут быть проявлением еще ряда заболеваний, и особенно это характерно для злокачественных новообразований.

Часто тромбоз бывает чуть не единственным симптомом скрыто протекающего рака, что подтвер-

ждается в большом количестве исследований; при этом тромботические осложнения будут являться результатом избыточного ответа организма, что происходит, чтобы ограничить распространение опухоли [1]. Существует ряд патогенетических механизмов, которые способствуют развитию гиперкоагуляции у больных со злокачественными новообразованиями. Главными из них являются: общепатологические факторы, связанные с ответом организма на присутствие опухоли (воспаление, очаговые некрозы, острофазовая реакция, диспротеинемия, гемодинамические нарушения); определенные факторы, реализуемые опухолевыми клетками и связанными опухолью макрофагами (прокоагулянтная, фибринолитическая активность раковой клетки, активация агрегации тромбоцитов, активация макрофагов, повреждение и экспрессия эндотелиальных факторов, неоангиогенез) [2, 3].

Также дополнительным фактором, играющим одну из важных ролей в патогенезе тромбозов редкой лока-

лизации, являются наследственные и приобретенные тромбофилии. Тромбозы нетипичных локализаций встречаются крайне редко в популяции – 0,01% по данным аутопсий у пациентов хирургического стационара. Однако при наличии дефицита антитромбина III такое осложнение, как мезентериальный тромбоз, развивается в 10% случаев, при генетических дефектах протеина C – в 6%, а при дефектах протеина S – в 4% случаев. Присутствие антифосфолипидных антител (АФА) также чаще приводит к тромбозам редких локализаций [4].

Клинический случай

Больная Н., 36 лет, обратилась в хирургический стационар с жалобами на боли внизу живота, положительным симптомом раздражения брюшины, болью при надавливании на область аппендикса, субфебрильную температуру. В анализах крови был обнаружен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

С диагнозом «острый аппендицит» больной в экстренном порядке была проведена лапароскопия, однако был обнаружен интактный аппендикс. Проведена ревизия брюшной полости: обнаружены отечные синюшные придатки справа без признаков перекрута кисты яичника, несколько увеличенная и умеренно болезненная матка. Была выполнена рутинная коагулограмма, которая не выявила никаких значительных изменений. С диагнозом «острый эндометрит, острый сальпингоофорит» больная была переведена в гинекологическое отделение стационара.

Была назначена антибиотикотерапия, инфузионная терапия, симптоматическая обезболивающая терапия, так как боли справа продолжали беспокоить. Однако видимого эффекта от лечебных мероприятий не наблюдалось в течение 2 дней; более того, боли стали распространяться на правую ногу, и стала нарастать синюшность и отечность правой ноги.

Была проведена КТ органов малого таза; обнаружены: тромбоз яичниковой вены справа, тромбоз правой общей подвздошной вены, увеличение параметральных и общих подвздошных лимфатических узлов, наличие опухоли без четких границ с преимущественно центрипетальным ростом в области матки.

На фоне тромболитической и антикоагулянтной терапии с применением Бемипарина натрия (Цибор) была проведена аспирационная биопсия эндометрия, получен результат: низкодифференцированная аденокарцинома.

С диагнозом «низкодифференцированная аденокарцинома матки T2N1M0, тромбоз правой подвздошной и правой яичниковой вены» больная была переведена в онкогинекологическое отделение. На фоне продолжавшейся антикоагулянтной терапии (инъекция Бемипарина натрия в дозе 3500 МЕ была сделана за 4 часа до проведения оперативного вмешательства) была выполнена операция пангистерэктомии с лимфодиссекцией (операция Вертгейма); также на операцию были приглашены сосудистые хирурги для

проведения тромбэктомии и постановки кава-фильтра. При проведении операции кровопотеря составила 1200 мл; была проведена инфузия 400 мл плазмы и 1200 мл реополиглюкина.

В послеоперационном периоде был назначен Бемипарин натрия по 3500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней. На 11 день больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией принимать Ривароксабан по 20 мг 1 раз в день.

Из анамнеза было выяснено, что у пациентки было 5 беременностей: первая (в 23 года) закончилась самопроизвольным прерыванием на раннем сроке 6-8 недель; вторая беременность (в 25 лет) сопровождалась угрозой прерывания с раннего срока, протекала с явлениями преэклампсии и признаками фетоплацентарной недостаточности, закончилась преждевременными родами живым плодом массой 2500 кг на сроке 35 недель. На пятый день после родов пациентка отметила затуманивание зрения и сужение поля зрения слева, что было расценено как преходящее изменение, связанное с повышением артериального давления на фоне преэклампсии. Специального лечения назначено не было.

В дальнейшем больной была рекомендована гормональная контрацепция, на фоне приема которой через 5 месяцев развился тромбоз вен правой голени; был проведен курс тромболитической и антикоагулянтной терапии, какой именно – уточнить затрудняется. В дальнейшем больная применяла барьерные методы контрацепции; последующие беременности в 29, 32 и 33 года закончились медикаментозным прерыванием беременности. Последнее прерывание беременности осложнилось острым эндометритом, сальпингоофоритом на фоне неполного прерывания, по поводу которого получала стационарное лечение.

По причине осложненного акушерско-гинекологического анамнеза после последнего прерывания беременности в 33 года предпочитала не наблюдаться у гинеколога, не обращала внимания на периодические выделения из половых путей, последние 3 года гинеколога не посещала.

Из семейного анамнеза: мать пациентки страдает хроническим рецидивирующим тромбозом нижних конечностей, была оперирована по поводу варикозной болезни нижних конечностей. Бабушка со стороны матери также страдала тромбозом. Отец пациентки перенес 2 эпизода инфаркта миокарда.

Нами было проведено углубленное обследование для выявления генетических и приобретенных форм тромбофилии. Была обнаружена сочетанная форма тромбофилии: циркуляция АФА в высоком титре (более 80 GPL); также был обнаружен ряд генетических форм тромбофилии – гетерозиготная мутация фактора FV Leiden, а также гомозиготная форма мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T. Также была выявлена гипергомоцистемия до 36 мкмоль/л, подтвержденная в двух лабораторных тестах с интервалом в 12 недель.

Обсуждение

В клинической практике скрыто протекающий процесс роста опухоли зачастую проявляет себя только в виде тромбоэмболии – как и получилось в случае с пациенткой Н. В целом, тромботические осложнения относятся к наиболее часто встречающимся паранеопластическим синдромам.

Иммунная система достаточно эффективно противостоит неконтролируемому росту злокачественно трансформированных клеток; в ответ на это раковые клетки формируют барьер из фибрина с тем, чтобы замаскировать себя от эффекторов иммунной системы. Волокна фибрина формируются в любой опухолевой ткани и особенно активно – в зоне пролиферации раковых клеток. Фибриновый барьер формируется за счет избыточной стимуляции фибриногенеза и угнетения сопутствующего фибринолиза [5, 6]. С этой целью опухолевые клетки активируют компоненты системы гемостаза, а также макрофаги, что запускает процесс формирования фибрина, в котором, кроме всего прочего, участвуют провоспалительные цитокины TNF α , IL-1, IL-6, IL-8 и другие активные молекулы [7, 8]. Таким образом, раковые клетки формируют фибриновую сетку как механический барьер от клеток иммунной системы.

Малигнизированные клетки также напрямую активируют коагуляционный каскад или могут ингибировать антикоагулянтную систему эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов, что в конечном итоге ведет к тромбозам. Кроме того, механическое сдавление массой опухоли, а также ее инвазия в кровеносные сосуды вызывают, по меньшей мере, локальный стаз [9-11].

Ряд заболеваний зачастую усугубляет тромботическую готовность за счет дополнительного извращения регуляции системы гемостаза, что приводит к тромбоэмболическим осложнениям. К заболеваниям, повышающим риск развития тромбозов, относят:

- сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца;
- системные заболевания соединительной ткани, а также поражающие преимущественно сосудистое русло;
- болезни печени и почек;
- эндокринные заболевания, в особенности сахарный диабет.

У пациентки Н. как раз и были обнаружены семейные факторы риска по сердечно-сосудистым заболеваниям: рецидивирующий инфаркт у отца и патология сосудов у матери и бабушки Н.

Но наиболее значимым тромбогенным коморбидным фактором является циркуляция АФА и наличие генетических форм тромбофилии, что и было выявлено у Н. в процессе более углубленного обследования.

На фоне обнаруженных множественных генетических факторов тромбофилии у Н., особенно в сочета-

нии с циркуляцией АФА, можно поднять вопрос правильности оценки ситуации с затуманиванием зрения и сужением поля зрения слева, которое пациентка отметила на пятый день после родов. Вероятнее всего, речь могла идти о нераспознанном тромбозе вен сетчатки, который протекал на фоне преэклампсии, что также является следствием развития тромбофилии.

Также значимым анамнестическим фактором, могущим указать на наличие у пациентки Н. генетических и приобретенных факторов тромбофилии, может явиться эпизод тромбофлебита вен правой голени, развившейся на фоне применения гормональной контрацепции. Однако и тогда не было проведено углубленного исследования системы гемостаза, которое могло бы указать на наличие изменения уровней ТАТ, F1+2, Д-димера, протеинов С и S, а также определить наличие циркулирующих АФА.

В частности, у пациентки Н. была выявлена гетерозиготная мутация фактора FV Leiden и гомозиготная форма мутации гена MTHFR C677T.

В результате мутации FV Leiden нарушается функционирование системы протеина С, являющегося важнейшим естественным антикоагулянтом. В норме активированный протеин С (APC), расщепляя пептидные связи FV/Va и VIII/VIIIa, ингибирует коагуляцию. Протеин S дополнительно стимулирует APC-зависимое расщепление FVa, в то время как для инактивации FVIIIa необходимо взаимодействие протеина S, APC и модифицированного под действием APC фактора V [12-14].

Под действием комплекса тромбомодулин-тромбин и в присутствии FVa в 50 раз увеличивается активация протеина С. В норме FV опосредует две противоположные функции: антикоагулянтную – после кливажа под действием APC и прокоагулянтную – после превращения из неактивной формы V в активную форму Va под действием FXa и тромбина. Этот механизм регуляции путем отрицательных обратных связей между компонентами антикоагулянтной и прокоагулянтной систем необходим для ограничения распространения процессов тромбообразования.

Мутация FV Leiden имеет двойной эффект: она ведет не только к деградации фактора VIIIa, но и нарушается деградация фактора Va с помощью APC. Как следствие, FVa, образующийся в результате активации тромбином неактивной формы FV, персистирует большее время на поверхности мембран, где образует протромбиназные комплексы с FXa. В результате усиливается активация FV и FVIII, стимулируется образование тромбина, что в итоге приводит к гиперкоагуляции. Отражением этого является увеличение в плазме уровней комплексов тромбин-антитромбин и фрагментов активации протромбина (F1+2) у пациентов с наследственной APC-резистентностью. Однако, APC гораздо медленнее, чем в норме, но сохраняет способность расщеплять и мутантный FV. Возможно, это отчасти защищает носителей мутации FV Leiden от возникновения тромбозов.

Мутация FV Leiden оказывает эффекты и на фибринолитические свойства фактора V, кроме влияния на кофакторную активность фактора V, что проявляется замедлением процессов фибринолиза. Профибринолитические свойства APC хорошо известны. Для укорочения времени лизиса сгустка, содержащего FV Leiden, от 140 минут до 50 минут требуется в 10 раз больше APC, чем для лизиса сгустка, содержащего нормальный фактор V [15]. APC не влияет на лизис сгустка, содержащего мутантный FV Leiden или нормальный фактор V, в отсутствие тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI). TAFI активируется под влиянием комплекса тромбомодулин-тромбин, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина и тем самым уменьшает интенсивность процессов фибринолиза, предотвращая связывание плазмина и тканевого активатора плазмино-гена (t-PA) с фибрином. У пациентов с FV Leiden, таким образом, нарушение профибринолитического ответа на APC является TAFI-зависимым. У пациентов с мутацией FV Leiden этот феномен представляет один из важных механизмов протромботической тенденции [16-18].

Гомоцистеин влияет на многие механизмы, участвующие в тромбообразовании: сосудисто-тромбоцитарное звено, коагуляционный каскад, окислительно-восстановительные реакции, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов. Особенно актуально, что в присутствии онкологического процесса одним из основных прокоагулянтных факторов опухолевой ткани является тканевый фактор (TF), экспрессия которого дополнительно увеличивается при повышенном уровне гомоцистеина. Гомоцистеин, блокируя взаимодействие мембранного белка тромбомодулина с тромбином, которое необходимо для активации протеина C, в итоге ингибирует естественные антикоагулянтные механизмы и препятствует связыванию антитромбина III с гепаран-сульфатом, входящим в состав эндотелия [19, 20].

Нарушение превращения плазминогена в плазмин и снижение фибринолитической активности также происходит за счет повышения уровня гомоцистеина, который уменьшает количество участков связывания аннексина II с t-PA. Кроме того, гомоцистеин изменяет метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к 30-40% увеличению синтеза тромбоксана A_2 .

Процесс роста опухоли сопровождается повреждением функции эндогенных антикоагулянтов, снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S, а также повышением некоторых циркулирующих прокоагулянтов: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда, фрагментов протромбина 1+2 и Д-димера. Фактически индуцируется процесс хронического внутрисосудистого свертывания крови [21].

Возвращаясь к диагностическому поиску на этапе первичной диагностики, Н. была проведена рутинная

коагулограмма, которая даже на фоне свершившегося обширного тромбоза не выявила значимых изменений. Действительно, показатели коагулограммы никоим образом не способны показать тенденцию к развитию тромбоза, а только риск кровотечения. В случае с Н., если бы своевременно была проведена гемостазиограмма, то риск тромбоза был бы оценен адекватно, и при своевременно проведенном КТ, возможно, удалось бы избежать распространения тромбоза на общую подвздошную вену.

Опухолевая клетка играет ключевую роль в запуске коагуляционного каскада через сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза: тромбоциты, циркулирующие в крови в неактивном состоянии, включаются в комплексы «тромбоцит–опухолевая клетка». В результате происходит морфологическая и биохимическая модификация тромбоцитов в присутствии раковых клеток; при этом специфические гликопротеины на поверхности тромбоцитов могут связывать фибриноген, фибрин, фактор фон Виллебранда, что, в свою очередь, инициирует их адгезию и агрегацию. В результате происходит повышенная инкорпорация тромбоцитов в фибриновые сгустки и тромбы, что делает последние более резистентными к фибринолизу [22]. Также опухолевые клетки способны синтезировать АДФ. АДФ является наиболее важным агентом, с помощью которого тромбоцит активирует сам себя, в то время как коллаген и тромбин способны лишь секретиции тромбоцита. АДФ вызывает изменение формы, дегрануляцию и агрегацию тромбоцитов. Результатом активации свертывания является осаждение фибрина на поверхности опухолевой ткани.

При наличии злокачественного новообразования тромбоциты участвуют как в защитных реакциях организма по ограничению распространения опухоли, так и способствуют ангиогенезу, росту опухоли и метастазированию [23].

Процесс опухолевого роста и метастазирования можно подразделить на следующие этапы:

1. адгезия опухолевой клетки к тромбоциту и его активация;
2. активизированные тромбоциты генерируют тромбин на поверхности, что стимулирует вторую волну адгезии опухолевых клеток к тромбоцитам и эндотелию, и в конечном итоге ведет к росту опухоли и метастазированию;
3. опухолевые клетки в комплексе с тромбоцитами значительно лучше выживают в кровеносном русле;
4. тромбоцитарные эмболы, включающие в себя опухолевые клетки, вызывают ишемическое повреждение эндотелия, что ведет к стимуляции его адгезивных свойств;
5. в близком контакте с опухолевыми клетками активизированные тромбоциты секретируют медиаторы, увеличивающие проницаемость сосудистой стенки, облегчая таким образом инвазию опухолевой клетки;

6. в очаге метастаза рост опухоли поддерживают тромбоцитарные факторы роста;

7. процессу неоангиогенеза в метастатическом очаге способствуют активированные тромбоциты, являясь источником факторов ангиогенеза.

Заключение

При своевременном выявлении генетических форм тромбофилии в сочетании с циркулирующими антифосфолипидными антителами и назначении корректирующей терапии, возможно, удалось бы избежать такого распространения онкологического процесса. Это еще раз указывает на необходимость тщательного

изучения семейного и личного анамнеза и учет в процессе диагностического поиска возможных рисков тромботических осложнений.

У Н. выявлена сочетанная форма тромбофилии, что неоднократно приводило к тромботическим осложнениям, с учетом наличия местно распространенного злокачественного новообразования. Пациентка Н. относится к группе крайне высокого риска по развитию тромботических осложнений. На основании этого пациентке Н. нами была назначена перманентная антикоагулянтная терапия. При пожизненном применении антикоагулянтной терапии прогноз для жизни благоприятный.

Литература / References:

- Keeling D., Klok F.A., Le Gal G. Controversies in venous thromboembolism. 2015. *Blood Rev.* 2016; 30 (1): 27-33.
- Thalin C., Blomgren B., Mobarrez F., Lundstrom A., Laska A.C., von Arbin M. et al. Trousseau's Syndrome, a Previously Unrecognized Condition in Acute Ischemic Stroke Associated With Myocardial Injury. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2014; 2 (2): 1-6.
- Semb V.B., Tveit A. Limited malignancy screening of patients with idiopathic venous thromboembolism. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2014; 134 (4): 407-1.
- Sebastiani G.D., Iuliano A., Cantarini L., Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun Rev.* 2016; 15 (5): 433-9.
- Chen F., Wang M.J., Li J., Yan C.E., Han X.H., Wu Z.Y., Qi J. Plasma D-dimer value as a predictor of malignant lymph node involvement in operable non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2015; 36 (12): 9201-7.
- Zhang M.H., Xu X.H., Wang Y., Linq Q.X., Bi Y.T., Miao X.J. et al. A prognostic biomarker for gastric cancer with lymph node metastases. *Anat Rec (Hoboken).* 2013; 296 (4): 590-4.
- Tozzoli R., D'Aurizio F., Falcomer F., Basso S.M., Lumachi F. Serum Tumor Markers in Stage I-II Breast Cancer. *Med Chem.* 2016; 12 (3): 285-9.
- Martinez-Lostao L., Anel A., Pardo J. How Do Cytotoxic Lymphocytes Kill Cancer Cells? *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (22): 5047-56.
- Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014; 16 (4): 428.
- Ansari D., Ansari D., Andersson R., Andrén-Sandberg A. Pancreatic cancer and thromboembolic disease, 150 years after Trousseau. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015; 4 (5): 325-35.
- Couturaud F., Meyer G., Mottier D. Thrombophilia and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism – Reply. *JAMA.* 2015; 314 (18): 1976.
- Pabinger I., Ay C., Dunkler D., Thaler J., Reitter E.M., Marosi C. et al. Factor V Leiden mutation increases the risk for venous thromboembolism in cancer patients – results from the Vienna Cancer And Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost.* 2015; 13 (1): 17-22.
- Kovac M., Kovac Z., Tomasevic Z., Vucicevic S., Djordjevic V., Pruner I., Radojkovic D. Factor V Leiden mutation and high FVIII are associated with an increased risk of VTE in women with breast cancer during adjuvant tamoxifen – results from a prospective, single center, case control study. *Eur J Intern Med.* 2015; 26 (1): 63-7.
- Segers O., Simioni P., Tormene D., Bulato C., Gavasso S., Rosing J., Castoldi E. Genetic modulation of the FV(Leiden)/normal FV ratio and risk of venous thrombosis in factor V Leiden heterozygotes. *J Thromb Haemost.* 2012; 10 (1): 73-80.
- Cooper P.C., Rezende S.M. An overview of methods for detection of factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutations. *Int J Lab Hematol.* 2007; 29 (3): 153-62.
- White C.W., Thomason A.R., Prince V. Recurrent venous thromboembolism in a patient with heterozygous factor V Leiden mutation. *Hosp Pharm.* 2014; 49 (8): 748-51.
- Zhang P., Zhang J., Sun G., Gao X., Wang H., Yan W. et al. Risk of Budd-Chiari syndrome associated with factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e95719.
- Van Cott E.M., Khor B., Zehnder J.L. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016; 91 (1): 46-9.
- Naushad S.M., Reddy C.A., Kumaraswami K., Divyaa S., Kotamraju S., Gottumukkala S.R., Digumarti R.R., Kutala V.K. Impact of hyperhomocysteinemia on breast cancer initiation and progression: epigenetic perspective. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 68 (2): 397-406.
- Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.* 2012; 87 (Suppl 1): S63-7.
- Falanga A., Russo L., Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol.* 2014; 21 (5): 423-9.
- Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 2014; 133 (Suppl 2): S70-5.
- Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the «villain» to do evil. *Int J Cancer.* 2016; 138 (9): 2078-87.

Сведения об авторе:

Воробьев Александр Викторович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Vorobiev Alexander Viktorovich – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004. E-mail: alvorobev@gmail.com.

Makatsariya Aleksander Davidovich – MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004. E-mail: gemostasis@mail.ru.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕМИПАРИНА НАТРИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Хизроева Д.Х.¹, Митрюк Д.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

² Государственный медицинский и фармацевтический университет имени Николае Тестемицану
Республики Молдова, Кишинев

Резюме

В статье представлен клинический пример ведения беременности у женщины с отягощенным акушерским анамнезом и нейросенсорной потерей слуха. После тщательно проведенного обследования системы гемостаза была выявлена циркуляция антифосфолипидных антител. Учитывая тромбофилический характер изменений, пациентке была назначена противотромботическая терапия – низкомолекулярный гепарин (бемипарин натрия).

Ключевые слова

Антифосфолипидный синдром, тромбозы, нейросенсорная потеря слуха, бемипарин натрия.

Статья поступила: 30.08.2017 г.; в доработанном виде: 18.09.2017 г.; принята к печати: 06.10.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Хизроева Д.Х., Митрюк Д.В. Применение бемипарина натрия в акушерской практике. Клинический пример. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 94-97. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.094-097.

USE OF SODIUM BEMIPARIN IN OBSTETRIC PRACTICE. A CLINICAL CASE

Khizroeva D.Kh.¹, Mitryuk D.V.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² State Medical and Pharmaceutical University «Nicolae Testemitanu», Republic of Moldova, Kishinev

Summary

The report presents a case of pregnancy management in a woman with a history of obstetric problems and neurosensory hearing loss. After thorough hemostasis tests, the presence of antiphospholipid antibodies in the blood was detected. Given a high risk of thrombophilia in this situation, the patient was treated with antithrombotic therapy – low molecular weight heparin (sodium bemiparin).

Key words

Antiphospholipid syndrome, thromboses, neurosensory hearing loss, sodium bemiparin.

Received: 30.08.2017; in the revised form: 18.09.2017; accepted: 06.10.2017.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Khizroeva D.Kh., Mitryuk D.V. Use of sodium bemiparin in obstetric practice. A clinical case. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2017; 11 (3): 94-97 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.094-097.

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004.

E-mail: totu1@yandex (Khizroeva D.Kh.).

Введение

Внезапная потеря слуха – это опустошительное испытание для пациента и диагностическая головоломка для врача [1]. Это состояние ассоциируется с аутоиммунным заболеванием и вследствие предполагаемого аутоиммунного васкулита наблюдается при многих заболеваниях соединительной ткани, включая системную красную волчанку, узелковый полиартериит, ревматоидный артрит и рецидивирующий перихондрит. Однако, патофизиологическим механизмом потери слуха таких пациентов может быть микроваскулярный тромбоз вследствие антифосфолипидного синдрома [2]. Мы считаем, что каждый пациент со внезапной потерей слуха должен быть обследован на наличие антифосфолипидных антител (АФА) при исключении других возможных причин тугоухости. В случае подтверждения циркуляции АФА незамедлительно должна быть начата антикоагулянтная терапия с целью предотвращения дальнейших тромботических осложнений.

Несмотря на разработку новых антитромботических препаратов, гепарин и его производные остаются пока наиболее широко применяемыми антикоагулянтами и наряду с оральными антикоагулянтами представляют на сегодняшний день терапию выбора при ведении тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Более того, препараты на основе гепарина до сих пор являются препаратами выбора и в акушерстве, поскольку позволяют обеспечить не только эффективную противотромботическую профилактику, но и предотвратить развитие тяжелых осложнений беременности в большинстве случаев (синдром потери плода, связанный с тромбофилией, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия). Гепарин как антикоагулянтная субстанция был открыт в 1916 году в лаборатории известного физиолога Howell W.H. студентом Mclean J., проводившем опыты на собаках с целью идентификации прокоагулянтных субстанций (фосфолипидов). По иронии судьбы, случайно, студент медицинского факультета университета Jons Hopkins в Балтиморе

вместо прокоагулянтной субстанции выделил субстанцию с антикоагулянтными свойствами [4].

В результате исследований, проводимых последние 20 лет, посвященных поиску форм гепарина, которые бы наилучшим образом отвечали соотношению структура-активность, был синтезирован низкомолекулярный гепарин (НМГ), который включал фракции с более короткими молекулярными цепями с лучшим анти-тромботическим эффектом [5]. Бемипарин натрия (цибор) – это новое второе поколение низкомолекулярных гепаринов. Он обладает более низкой молекулярной массой (3600 Да) и большим периодом полувыведения (5,3 часов). Снижение молекулярного веса гепарина вызывает значительные качественные изменения его активности. Уменьшение длины цепей гепарина снижает его способность связываться с белками крови, эндотелиальными клетками (что также обеспечивает длительную циркуляцию препарата в крови – в 2 раза дольше, чем нефракционированный гепарин – НФГ), макрофагами и тромбоцитами; снижает аффинность НМГ к фактору фон Виллебранда, что способствует уменьшению его влияния на тромбоциты и развитию тромбоцитопении, а, следовательно, снижению частоты геморрагических осложнений при его применении. При этом период полувыведения НМГ из плазмы крови больных существенно увеличивается, что обеспечивает более прогнозируемый лечебный эффект препарата. Соотношение анти-IIa/анти-Xa активности составляет 1:8, это наивысшее соотношение для препаратов НМГ. Только 30% антикоагулянтной активности НМГ осуществляется через антитромбин III, а 70% активности – через ингибитор внешнего пути свертывания [6, 7]. Именно поэтому у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после подкожного введения профилактической дозы НМГ в течение 24 часов, несмотря на то, что уже через 12 часов после инъекции анти-Xa активность не обнаруживается. Бемипарин способствует большему, чем НФГ, высвобождению ингибитора внешнего пути свертывания, что обуславливает большую эффективность по сравнению с другими НМГ [8]. Использо-

ние бемипарина в нашей практике не сопровождалось тромбоцитопенией, геморрагическими осложнениями. Не было рецидивов тромбоза.

В последующем требуется длительная антикоагулянтная терапия варфарином с поддержанием МНО более 3,0 для предотвращения артериальных тромбозов и в пределах от 2,0 до 3,0 для предотвращения венозных тромботических осложнений.

Клинический случай

Пациентка Р., 28 лет, поступила в клинику с диагнозом: 10-е сутки после родов. Неврит слухового нерва (?)

Семейный анамнез: у матери – артериальная гипертония, у дедушки по материнской линии – инфаркт миокарда, у дедушки по линии отца – мозговой инсульт.

Гинекологический анамнез: менархе в 13 лет, менструации регулярные, умеренные, безболезненные, по 5 дней. Половая жизнь с 22 лет. Контрацепция – кондом, coitus interruptus, оральные контрацептивы (в течение 2 лет принимала Марвелон).

Акушерский анамнез: данная беременность – третья по счету. Предыдущие 2 беременности закончились неразвивающимися беременностями в сроки 6-7 и 8-9 недель.

Течение беременности: I триместр – легкая форма раннего токсикоза, со II триместра стали беспокоить периодические кровотечения из носа, десен, повышение артериального давления. В 28 недель появился звон, жужжащий шум в правом ухе. Также пациентку беспокоило преходящее головокружение и чувство давления в правой половине головы, которое irradiировало на шейную область. Головокружение быстро прошло, но потеря слуха осталась. С этими жалобами беременная поступила в стационар, где при обследовании выявлено нарушение венозного оттока в правом ухе, и диагностирован неврит слухового нерва. В анамнезе отсутствовали боли в суставах, кожные высыпания, язвы ротовой полости или указания на общее недомогание. На фоне проводимого лечения, включавшего в/в трентал, церебролизин, пирацетам, наблюдалось незначительное улучшение общего состояния. Беременная была выписана домой под наблюдение врачей женской консультации. К моменту родов наступила полная потеря слуха в правом ухе. В 36 недель произошли преждевременные роды. В третьем периоде родов в связи с начавшейся асфиксией плода (двойное тугое обвитие пуповины) под эпидуральной анестезией было произведено наложение акушерских щипцов и извлечена живая недоношенная девочка (2960 кг, 46 см).

Пациентка была проконсультирована нами после родов. Осмотрена невропатологом.

Клинический анализ крови:

гемоглобин – 95 г/л,
эритроциты – $3,68 \times 10^{12}/л$,
лейкоциты – $6,8 \times 10^9/л$,

тромбоциты – $178 \times 10^9/л$,
общий белок – 68 г/л,
глюкоза – 5,5 ммоль/л.

Общий анализ мочи: белка, глюкозы, кетоновых тел нет, лейкоциты – 1-2 в поле зрения.

Гемостазиограмма: АЧТВ – 29 с (норма – 20-40 с), ПИ – 140, агрегационная активность тромбоцитов с АДФ – 67% (норма – 30-50%), с ристомисином – 89%. Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) было проведено 3 скринирующими тестами; наличие ВА не выявлено.

Проведен скрининг на АФА:

- 1) антитела к кардиолипину IgG,
IgM – отрицательный результат;
- 2) антитела к подгруппе фосфолипидов IgG,
IgM (фосфатидилсерину,
фосфатидилинозитолу,
фосфатидиловой кислоте) – 4,4 Ед/мл
(норма < 10 Ед/мл).

Больная обследована на генетические формы тромбофилии. Обнаружен полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена-I (PAI-I). Мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, мутации в гене протромбина G20210A и мутации в гене фибриногена не выявлены.

Было проведено определение антител к белкам-кофакторам:

- 1) антитела к протромбину:
IgG – 8,1 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл),
Ig M – 4,3 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл);
- 2) антитела к β_2 -гликопротеину I:
IgG – 5,1 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл),
IgM – **54,3** Ед/мл (норма < 5 Ед/мл);
- 3) антитела к аннексину V:
IgG – 2,1 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл),
Ig M – 3,3 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл).

Таким образом, выявлены антитела к главному кофактору антифосфолипидных антител – β_2 -гликопротеину I.

Клинический диагноз: Послеродовой период. Антифосфолипидный синдром. Нейросенсорная потеря слуха. Полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-I.

Учитывая тромбофилический характер изменений, пациентке была назначена противотромботическая терапия – низкомолекулярный гепарин (бемипарин натрия) и малые дозы аспирина. Слух не восстановлен. Наблюдалась в течение года. Признаков активации внутрисосудистого свертывания крови не обнаружено. От беременности предохраняется барьерным способом.

Заключение

У данной пациентки мы не увидели улучшения в состоянии слуха, что скорее всего объясняется поздним началом антикоагулянтной терапии. И тем не менее, благодаря антикоагулянтной терапии у пациентки не было рецидива тромбоза. У пациентов с тромбо-

зом в анамнезе и циркуляцией АФА существует очень серьезный риск повторения тромботического эпизода.

Анализ таких случаев, как этот, не сразу наталкивает клинициста на мысль об антифосфолипидном синдроме (АФС). Иначе бы терапия, которая являлась единственно эффективной, была подобрана соответственно принципам ведения АФС больных сразу же. Клиническая картина, развившаяся у данной пациентки, была нетипичной для АФС (и венозные, и артериальные макротромбозы). Однако, потеря слуха не была расценена как тромбоз, и антифосфолипидные антитела не определялись. Дискутабельным является вопрос, можно ли было расценивать наличие у данной пациентки АФС, если она не подходит под классические критерии диагностики антифосфолипидного синдрома. Как известно, для подтверждения диагноза АФС требуется присутствие обязательно и клинических, и лабораторных критериев. Нейросенсорная потеря слуха не входит в традиционные критерии АФС,

а является лишь одним из минорных признаков синдрома. Подтверждение синдрома произошло только после диагностирования у пациентки АФА. Бывает ситуации, когда имеют место клинические проявления синдрома, однако лабораторные тесты оказываются отрицательными. Важно отметить, что в условиях прогрессирующего развития тромбозов результаты лабораторных исследований по выявлению АФА могут быть отрицательными. Поэтому часто АФС не диагностируется. При подозрении на АФС необходимо повторное определение антител через несколько недель после развития осложнений. При отрицательных результатах тестов на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I мы рекомендуем определение антител к аннексину V и протромбину, а также определение антител к фосфолипидам класса IgA. Однако при подозрении на АФС противотромботическая терапия должна быть начата незамедлительно.

Литература:

1. Khizroeva J., Kapanadze D., Andreeva M., Abramyan G. Antiphospholipid antibodies circulation and fetal loss syndrome. Papers and Abstracts of the 6th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. February 13-5. Berlin, Germany. *Thromb Res.* 2015: 51.
2. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы

патогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9 (2): 32-53.

3. Heilmann L., Rath W. Thrombophilia in pregnancy. *Bremen, London, New York: Unimed.* 2002.
4. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29: 233-40.
5. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401-7.

6. Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006; 133: 259-69.
7. Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133: 19-34.
8. Abbas M.S. Bimiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21 (7): 419-23. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_23_17.

References:

1. Khizroeva J., Kapanadze D., Andreeva M., Abramyan G. Antiphospholipid antibodies circulation and fetal loss syndrome. Papers and Abstracts of the 6th International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. February 13-5. Berlin, Germany. *Thromb Res.* 2015: 51.
2. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E., Abramyan R.R., Andreeva M.D., Makatsaria A.D. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Questions of pathogenesis [Katastroficheskiy

antifosfolipidnyj sindrom. Voprosy patogeneza]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 9 (2): 32-53 (in Russian).

3. Heilmann L., Rath W. Thrombophilia in pregnancy. *Bremen, London, New York: Unimed.* 2002.
4. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29: 233-40.
5. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401-7.

6. Keeling D., Davidson S., Watson H. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006; 133: 259-69.
7. Baglin T., Barrowcliffe T.W., Cohen A., Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006; 133: 19-34.
8. Abbas M.S. Bimiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21 (7): 419-23. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_23_17.

Сведения об авторах:

Хизроева Джамия Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. E-mail: totu1@yandex.ru.

Митрюк Диана Викторовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГМФУ им. Николае Тестемицану Республики Молдова. Адрес: бул. Штефан чел Маре, 165, Кишинев, Молдова. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

About the authors:

Khizroeva Dzhamilya Hizrievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Address: ul. Zemlyanoi val, 62, Moscow, Russia, 109004. E-mail: totu1@yandex.ru.

Mitryuk Diana Viktorovna – assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, SMPHU «Nicolae Testemitanu» Republic of Moldova. Address: bul. Shtefan chel Mare, 165, Kishinev, Republic of Moldova. E-mail: diana.mitriuc@gmail.com.

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА – МНЕНИЕ ВЕДУЩИХ МИРОВЫХ ЭКСПЕРТОВ

В рамках XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» 27 сентября 2017 года с участием ведущих экспертов в области акушерства прошло пленарное заседание «Беременность высокого риска – мнение ведущих мировых экспертов». Сопредседателями пленарного заседания были руководитель ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова», акад. РАН, проф. Г.Т. Сухих, президент Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), проф. Ч.Н. Пурандарэ и заведующий кафедрой акушерства

и гинекологии Сеченовского Университета, член.-корр. РАН, проф. А.Д. Макацария. На заседании присутствовало свыше 500 практикующих специалистов из России и стран СНГ.

Открыл заседание Г.Т. Сухих, который в своем вступительном слове поблагодарил собравшихся и подчеркнул актуальность проблемы невынашивания беременности в структуре акушерско-гинекологической патологии.

Проф. Ч.Н. Пурандарэ в своем докладе рассказал о мировых трендах в терапии невынашивания беременности. В начале выступления проф. Пурандарэ подчеркнул, что невынашивание сегодня является одной из основных проблем, которая в настоящее время волнует специалистов в области женского здоровья. Он привел дефиницию привычного невынашивания беременности:





Рисунок 1. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Частота невынашивания во время беременности.

Figure 1. Presentation by Ch.N. Purandare. The incidence of miscarriages in pregnancy.

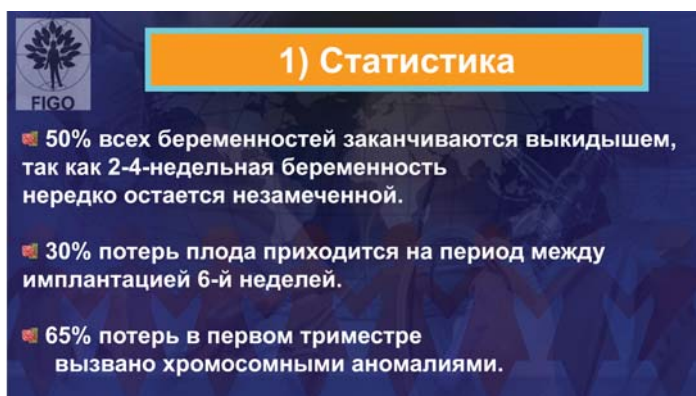


Рисунок 2. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Структура потерь беременности.

Figure 2. Presentation by Ch.N. Purandare. Structure of pregnancy loss.

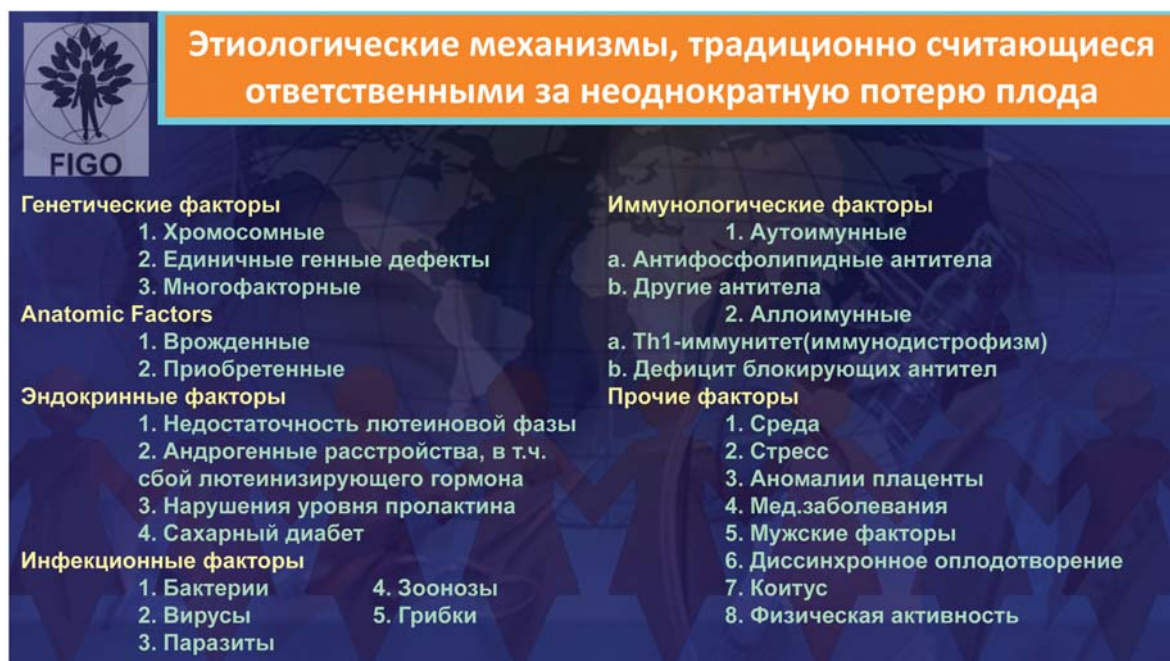


Рисунок 3. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Этиология потерь беременности.

Figure 3. Presentation by Ch.N. Purandare. Etiology of pregnancy loss.

им считается невынашивание менее 22 недель или повторные выкидыши (три или более выкидыша, два выкидыша у женщин до 35 лет или с субфертильностью). Согласно данным статистики, поскольку большинство женщин планируют рождение ребенка до 35 лет, в этой категории частота привычного невынашивания беременности составляет примерно 1%. Также докладчик отметил, что в большинстве публикаций по терапии невынашивания приводится столько различных противоречивых данных, что это либо заставляет усомниться в выводах, либо делает их полностью недействительными. «К числу недостатков этих публикаций можно отнести следующее: противоречивое определение невынашивания беременности, а также различные протоколы исследований, отсутствие правильного контроля ведения беременности», – подчеркнул проф. Пурандарэ, – «следует так же отметить, что все пациенты отличаются друг от друга, даже имея одинаковый клинический диагноз».

Выступающий подробно остановился на факторах риска невынашивания. Если в случае отсутствия предшествующего выкидыша риск невынашивания составляет от 5 до 10%, при каждом предшествующем выкидыше риски повторного выкидыша существенно возрастают. Практически 50% всех беременностей заканчиваются выкидышем в срок 2-4 недели, очень часто это остается незамеченным. На период имплантации и 6-ю недели приходится до 30% потерь. В I триместре происходит до 65% потерь в резуль-

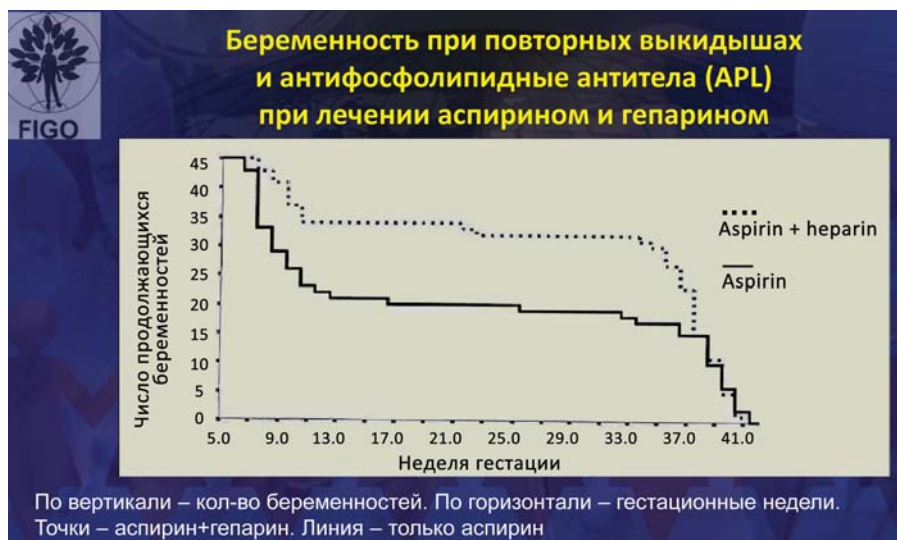


Рисунок 4. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Сравнение влияния монотерапии аспирином и комбинированной терапии аспирином и гепарином на число продолжающихся беременностей у женщин с привычными выкидышами и антифосфолипидными антителами.

Figure 4. Presentation by Ch.N. Purandare. Comparative effects of aspirin monotherapy and the combined aspirin+heparin therapy on the number of continuing pregnancies in women with habitual miscarriages and antiphospholipid antibodies.

тате хромосомных aberrаций. Частота потерь беременности увеличивается с возрастом, достигая к 40 годам практически 70%. С момента выявления сердцебиения плода частота потерь беременности у здоровых женщин составляет примерно 3-5%, в то время как у женщин с привычными выкидышами она гораздо выше – до 24% повторных потерь. Также проф. Пурандарэ обозначил такие «материнские» факторы риска, как возраст, курение, потребление алкоголя, кофеин, а также факторы окружающей среды, привносящие свой вклад в риски аборт. Почти в 40% случаев, даже при глубоком обследовании, причину невынашивания выявить не удастся. «То есть мы не можем сказать пациентке, что было не так, и почему случился выкидыш», – отметил проф. Пурандарэ.



Выступающий кратко обозначил основные причины привычного выкидыша: генетические (5%), эндокринные (10-17%), анатомические – деформации, двурогие матки и т.п. (10-14%), инфекционные (5%), иммунологические (до 30%), другие факторы, такие как тромбофилия (13%) и неизвестные причины, приводящие к аборту (до 30%). Самые высокие цифры показывают иммунологические патологии, которые составляют 51-68%. Интересно, что анатомические причины, как правило, не связаны с ранними потерями в I триместре: если пациентка имеет раннюю потерю, то скорее всего, это не анатомические причины; однако при поздних потерях это может быть вероятной причиной – во II триместре или уже на сроке более 10 недель.

Так, с привычным невынашиванием связаны мутации фактора Лейдена V и гена протромбина G20210A, резистентность к активированному протеину C коррелирует с привычным невынашиванием. В то же время мутация MTHFR, дефицит белков C, S и антитромбина III не связаны с привычной потерей беременности, подчеркнул проф. Пурандарэ.

Говоря об антифосфолипидном синдроме (АФС), который отвечает практически за 15% привычных выкидышей, проф. Пурандарэ подчеркнул эффективность комбинированной терапии аспирином и гепарином.

«Есть стандартное заблуждение, что легкие эндокринные заболевания якобы не связаны с привычными выкидышами, но на самом деле существенная дисфункция щитовидной железы, неконтролируемый сахарный диабет могут привести к повышенному риску невынашивания», – отметил проф. Пурандарэ. Он порекомендовал выполнять рутинный скрининг на тиреотропный гормон, пролактин и диабет для того, чтобы убедиться, что он находится под должным контролем.

Разбирая заблуждения, связанные с привычным невынашиванием, проф. Пурандарэ упомянул, что вопреки распространенному мнению, эндометриоз не связан с повышенным риском выкидыша. Повышенный лютеинизирующий гормон (ЛГ) при синдроме поликистозных яичников не повышает риск выкидыша. Но эти состояния могут быть связаны с ановуляцией и бесплодием.

75% выкидышей вызваны неудачной имплантацией, что обусловлено дефектом лютеиновой фазы. В этом контексте, отметил проф. Пурандарэ, существен-

ное положительное влияние на репродуктивные исходы оказывает прогестерон. «Мы знаем роль прогестерона в поддержке лютеиновой фазы, она не однозначна, потому что существуют очень разные практики использования прогестерона, от применения при овуляторных циклах и до ВРТ», – подчеркнул профессор. Прогестерон широко и разнообразно применяется в клинической практике на этом этапе. «Конечно же, нам нужны эмпирические данные, потому что это могут быть естественные циклы, могут быть циклы ВРТ, он может использоваться по разным протоколам, поэтому есть определенные трудности в оценке значимости прогестерона в поддержке лютеиновой фазы», – сообщил проф. Пурандарэ.

Так, в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) используются как агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), так и антагонисты. Они подавляют секрецию гонадотропинов. После окончания терапии агонистами или антагонистами ГнРГ подавленная функция гипофиза не возобновляется в течение определенного времени. На этом фоне возникает дефицит прогестерона. Многие специалисты предпочитают пропустить цикл, заморозить весь материал и далее уже использовать в следующем (естественном) цикле, где не будет дефицита прогестерона. При этом уровень прогестерона будет достаточен для того, чтобы обеспечить успешную имплантацию, уверен проф. Пурандарэ.

Итак, ХГЧ, вводимый перед забором ооцитов, подавляет производство ЛГ по механизму обратной



Рисунок 5. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Влияние поддержки лютеиновой фазы после индукции овуляции и внутриматочной инсеминации.

Figure 5. Presentation by Ch.N. Purandare. The effect of supporting the luteal phase after induction of ovulation and intrauterine insemination.

связи. Супрафизиологические уровни стероидов, которые секретируются в большом количестве желтым телом на ранней стадии, напрямую ингибируют высвобождение ЛГ посредством отрицательной обратной связи. «Все это вносит вклад в недостаток прогестерона, который наблюдается в фазу имплантации и в дальнейшем на продолжении беременности», – сообщил профессор. Далее Ч.Н. Пурандарэ отметил, что поддержка лютеиновой фазы после индукции овуляции и внутриматочной инсеминации становится очень распространенной практикой.

В протоколах ВРТ для этого используется прогестерон в виде геля или в виде капсул. «Если сравнить группу с поддержкой прогестерона и группу контроля, то практически в 2 раза различаются результаты на



Рисунок 6. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Преимплантационный фактор – ПИФ (Preimplantation Factor – PIF): поддержка эмбриона и матери.

Figure 6. Presentation by Ch.N. Purandare. The Preimplantation Factor – PIF): support of the embryo and mother.

фоне поддержки прогестероном», – прокомментировал представленную диаграмму проф. Пурандарэ.

Далее докладчик привел результаты глобального веб-исследования, в рамках которого сравнивалась клиническая практика применения поддержки лютеиновой фазы в стимулированных ЭКО-циклах на основе последних публикаций с высоким уровнем доказательности¹.

Поддержка лютеиновой фазы прогестероном при ЭКО основана на данных доказательной медицины, которая таким образом транслируется в клиническую практику. Так, в исследование были приглашены 84 медицинских центра из 35 стран, суммарно было описано более пятидесяти одной тысячи циклов. В ходе исследования было показано, что поддержка прогестероном лютеиновой фазы является ключевым моментом и однозначно оказывает положительное влияние на наступление и дальнейшее пролонгирование беременности. Хотя прогестерон и ХГЧ показывают сопоставимые показатели частоты наступления беременности, но при применении ХГЧ повышен риск развития синдрома гиперстимуляции яичников. Прогестерон используется для лютеиновой поддержки в большинстве программ ЭКО по всему миру. При этом доказано, отметил профессор Пурандарэ, что вагинальные препараты прогестерона одинаково эффективны и лучше переносятся пациентами, чем внутримышечные инъекции прогестерона. Прогестерон для поддержки лютеиновой фазы стимулированных циклов ЭКО дает более высокие показатели беременности и является необходимым для достижения оптимальных результатов.

Затем проф. Пурандарэ детально разобрал практические аспекты применения вагинального прогестерона. Так, существует временное окно, когда необходимо вводить вагинальный прогестерон для достижения оптимальных результатов беременности – вагинальное введение лучше всего начинать через 24–48 часов после аспирации ооцита. Также при вагинальном введении нет необходимости в мониторинге его уровня в сыворотке, т.к. существует лишь небольшая корреляция между его уровнями в сыворотке и местными эффектами на эндометрий или исходами беременности.

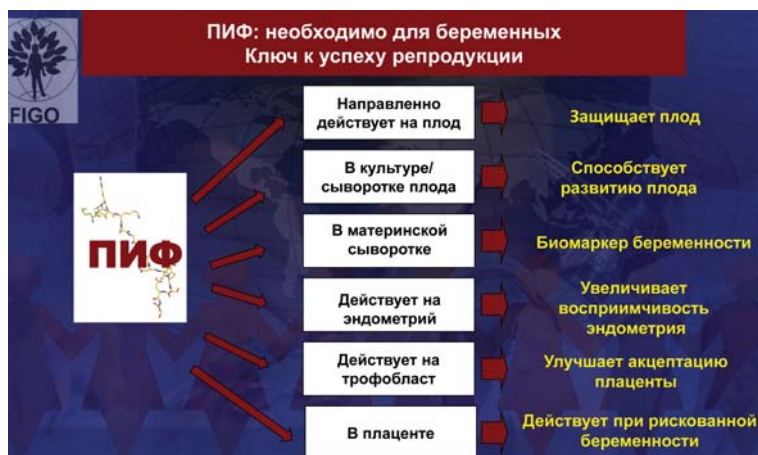


Рисунок 7. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Роль ПИФ в репродукции.

Figure 7. Presentation by K.Ch.N. Purandare. The role of PIF in reproduction.



Рисунок 8. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Пути введения прогестерона: какой путь является оптимальным?

Figure 8. Presentation by Ch.N. Purandare. Routes of Progesterone Administration: which route is optimal?



Рисунок 9. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Проникновение в матку при вагинальном введении прогестерона.

Figure 9. Presentation by Ch.N. Purandare. Vaginally administered progesterone: penetration into the uterus.

¹ Vaisbuch E., Leong M., Shoah Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(2): 139-45.

Далее проф. Пурандарэ затронул еще одну тему которая, по его словам, сейчас активно развивается в контексте привычных выкидышей и преждевременных родов – преимплантационный фактор – ПИФ (Preimplantation Factor – PIF). Докладчик сообщил, что проводилось большое количество исследований по ПИФ, и выразил надежду, что уже через несколько недель диагностика с использованием ПИФ в качестве универсального биомаркера жизнеспособной беременности получит одобрение американского управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA).

ПИФ – фактор, продуцируемый blastocyst, выработка которого способствует более эффективной имплантации. Увеличение выработки ПИФ ассоциировано с меньшей частотой прееклампсий, меньшими

шансами для наступления преждевременных родов. Напротив, те пациентки, которые имеют низкий уровень ПИФ, имеют более высокие риски привычных выкидышей, подчеркнул профессор. Т.е. ПИФ – это фактор, который защищает эмбрионы от повторных выкидышей, регулирует окислительный стресс, предотвращает смерть эмбриона. Небольшая доза ПИФ не менее эффективна, чем большая доза иммуноглобулинов внутривенно. «Я надеюсь, что очень скоро будет доступный продукт, который будет обеспечивать инъекцию ПИФ для защиты от привычных выкидышей», – заключил проф. Пурандарэ, приведя результаты опубликованных экспериментальных и клинических исследований, посвященных ПИФ.

Во второй половине выступления профессор остановился на роли прогестерона – гормона первостепенной важности в большинстве репродуктивных процессов, который незаменим для сохранения беременности, а также регулирует менструальный цикл и имплантацию.

«Мы знаем многогранную физиологическую функцию прогестерона, мы хорошо изучили его фармакокинетику, фармакодинамику с 1935 года, когда был впервые синтезирован прогестерон», – продолжил проф. Пурандарэ, – «с тех пор он как коммерческий продукт вошел в рутинную клиническую практику, но тем не менее использование прогестерона при патологической беременности пока еще остается достаточно спорным». В качестве причин докладчик указал небольшое число рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с разными дозировками и популяциями пациентов, а также путями введения. Как следствие, имеются ограничения к лечебному применению прогестерона для профилактики и лечения угрозы выкидышей, привычного выкидыша и преждевременных родов.

Между тем способ введения, адсорбция, биодоступность прогестерона крайне важны, особенно при оценке чистой эффективности использования прогестерона. «Если мы с вами посмотрим на естественный прогестерон и на синтетические соединения с прогестероногенным действием – это совершенно разные вещи», – указал профессор. Синтетические аналоги прогестерона были разработаны для того, чтобы сделать гормон доступным перорально. Многие из них связываются с рецепторами глюкокортикоидов, андрогенов и минералокортикоидов, что обуславливает такие побочные эффекты, как акне, набор веса, депрессии, перепады настроения, раздражительность.

Далее проф. Пурандарэ подробно остановился на источниках и процессе выделения «натурального» микронизированного прогестерона, разработанного Расселом Маркером в 1940 году. Из растения диоскореи (известна также как «дикий ямс», преимущественно произрастает в Мексике и

	PR	Anti-E	ER	AR	Anti-A	Anti-Mineral	GABA _A
Прогестерон	+	+	-	-	+	+	+
Дроспиренон	+	+	-	-	+	+	-
Дидрогестерон	+	+	-	-	-	±	-
MPA	+	+	-	±	-	-	-
LNG	+	+	-	+	-	-	-

Рисунок 10. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Сравнение перорального, внутримышечного и вагинального методов введения прогестерона.

Figure 10. Presentation by Ch.N. Purandare. Comparison of oral, intramuscular and vaginal administration of progesterone.



Рисунок 11. Выступление Ч.Н. Пурандарэ. Последние данные, свидетельствующие о необходимости применения прогестерона в период до и после зачатия у женщин с необъяснимыми привычными выкидышами.

Figure 11. Presentation by Ch.N. Purandare. The most recent evidence suggests the need of using progesterone in the period before and after conception in women with unexplained habitual miscarriages.

Китае) экстрагируют растительный стероид диосгенин, из которого, в свою очередь, методом частичного синтеза выделяют прогестерон. Говоря о преимуществах и недостатках введения прогестерона путем инъекций, проф. Пурандарэ положительно оценил эффективность и физиологичность введения 50 мг/сутки, однако отметил и болезненность, возможное появление локального инфекционного абсцесса, местной кожной аллергии, необходимость в помощи медсестры или супруга, а также случаи острой эозинофильной пневмонии, вызванной инъекциями прогестерона в программах ВРТ.

«Если используется вагинальный вариант введения, то мы видим с вами чистую адсорбцию, которая проходит через шейку, попадает в миометрий и далее», – отметил проф. Пурандарэ.

Проф. Пурандарэ отдельно остановился на сравнении биологического действия натурального прогестерона и синтетических прогестинов. «Вы видите антиэстрогенный, эстрогенный, андрогенный, антиандрогенный эффекты и влияние на ГАМК», – обратил внимание участников пленарного заседания проф. Пурандарэ, говоря о прогестероне. – «Но если мы сравним это с дидрогестероном, то вы увидите разницу...».

Говоря о безопасности вагинально вводимого прогестерона, докладчик отметил, что она проверена в многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Вагинально вводимый прогестерон показал свою высокую безопасность для матери и плода, не было выявлено статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений между прогестероном и плацебо. «Прогестерон необходим для пролонгирования беременности и развития плода», – подчеркнул проф. Пурандарэ.

При выполненном Кокрейновским сообществом мета-анализе исследований, включивших женщин с привычным выкидышем, было показано, что терапия прогестероном позволила добиться статистически значимого снижения частоты выкидышей по сравнению с плацебо и с отсутствием лечения. Также выступающий представил данные исследования Di Renzo et al., которые подтвердили успешность лечения иммунологических выкидышей прогестероном в высоких дозах. Из 36 женщин основной группы, получавших терапию прогестероном, 24 забеременели, и 22 беременности завершились деторождением, в то время как из 11 женщин контрольной группы забеременели 7, но ни одна беременность не завершилась деторождением.

Формулируя выводы своего выступления, проф. Пурандарэ отметил, что при привычном выкидыше необходимо диагностировать АФС с интервалом 6-8 недель. При положительном диагнозе следует применять низкомолекулярный гепарин (НМГ) и аспирин при следующей беременности.

Ни лейкоцитарная иммунизация, ни в/в иммуноглобулины не применяются для лечения привычных выкидышей. Рекомендуются, но не обосновываются

применение НМГ и/или аспирина, помимо АФС, при привычной потере беременности при наследственной тромбофилии.

Натуральный микронизированный прогестерон играет огромную роль в предотвращении привычных выкидышей. Считается, что наилучший способ введения все-таки вагинальный, рекомендуемые дозы – 200-400 мг/сутки от зачатия или положительного теста на беременность и далее до 20-й недели. «Это наилучший способ контроля», – добавил проф. Пурандарэ. При высоком риске преждевременных родов профессор порекомендовал продолжать терапию до 34 недель в дозе 200 мг/сутки. Проф. Пурандарэ подчеркнул, что пары с привычным выкидышем нуждаются в понимании, участии и поддержки со стороны врача.

При этом в течение I триместра необходимы частые посещения врача. 30-50% пациентов с привычным выкидышем в I триместре в дальнейшем будут иметь успешную беременность, в то время как пациенты с привычным выкидышем во II триместре имеют менее благоприятный прогноз. Привычные выкидыши приводят к эмоциональному истощению супругов. Для их врача это не менее прискорбный опыт. Нередко результатом такого психологического напряжения становятся назначение ненужных исследований и терапия сомнительной эффективности. «Но по факту роль прогестерона получает все большее признание», – в завершение своего выступления отметил проф. Пурандарэ.

Далее выступил проф. А.Д. Макацария с докладом «Особенности применения гестагенов у беременных женщин с выраженными формами тромбофилии и тромботическим анамнезом». Александр Давидович привел данные статистики, согласно которым 50% тромбозов приходится на беременность, 25% тромбозов – это осложнения использования оральных контрацептивов и менопаузальной гормональной терапии, у оставшихся 25% тромбозов причины не очень ясны. «Среди этих пациентов много тех, кто принимает гестагены, кто нуждается в их приеме», –



сообщил проф. Макацария, – «почему они нуждаются и в приеме низкомолекулярных гестагенов – я попытаюсь объяснить». А.Д. Макацария указал, что хотя большинство исследований невынашивания и тромбофилии основаны на определении одного ее фактора, по его мнению, во многих случаях имеет место мультигенная или сочетанная тромбофилия. В ранние сроки беременности она обуславливает дефекты имплантации, результатом чего являются ранние выкидыши, во II триместре – дефекты плацентации; следствием являются поздние выкидыши, неразвивающиеся беременности, синдром задержки внутриутробного развития плода, преэклампсия. Для III триместра более свойственны тромботические эффекты.



Рисунок 12. Выступление А.Д. Макацария. АФС и генетическая тромбофилия.

Figure 12. Presentation by A.D. Makatsaria. APS and genetic thrombophilia.



Рисунок 13. Выступление А.Д. Макацария. Исходы генетической тромбофилии.

Figure 13. Presentation by A.D. Makatsaria. Outcomes of genetic thrombophilia.

Тромбофилия – это не только тромботические эффекты, это целый ряд нетромботических эффектов, от которых зависит нормальное течение беременности. Если говорить о патогенезе, роли тромбофилии в осложнениях беременности, то на сегодняшний день она изучена достаточно глубоко – она приводит к нарушению эмбриогенеза, онтогенеза, соответственно, речь о нормальном развитии беременности не идет. Следствием является аномальное развитие плаценты, нарушение перфузии плаценты и разнообразные клинические проявления, сообщил А.Д. Макацария.

«Лечение при появлении клинической симптоматики неэффективно. Но профилактика, если она начата до беременности, очень эффективна», – отметил докладчик, – «препараты, которые мы рекомендуем для ранней терапии, это, в первую очередь, два препарата: микронизированный прогестерон и низкомолекулярный гепарин». Также А.Д. Макацария указал, что если применяются гестагены, то нельзя не учитывать прокоагулянтный эффект гестагена. Гестагены обладают целым рядом позитивных моментов, но все гестагены повышают свертывание крови. Вот почему в условиях беременности важно считаться с увеличением массы тела, с увеличением скорости элиминации НМГ, подчеркнул проф. Макацария. Желательно применение гепарина 2 раза в сутки. «И что самое главное – контроль доз!», – отметил докладчик. Эти факторы важны, особенно у пациенток, применяющих в течение беременности гормональные препараты.

Далее А.Д. Макацария обозначил различие эффектов НМГ и микронизированного прогестерона. Так, гепарин обладает антикоагулянтным действием, а микронизированный прогестерон – нейтральным эффектом на гемостаз. «Но что их объединяет в данном случае, это то, что низкомолекулярный гепарин блокирует экспрессию тканевого фактора на эндотелий и индуцирует провоспалительные цитокины, а микронизированный прогестерон обладает противовоспалительным эффектом, он снижает активность цитокинов; поэтому, будучи абсолютно разными по механизму действия, эти препараты действуют синергично», – подчеркнул А.Д. Макацария, – «наш опыт показывает, что они являются чрезвычайно эффективными». Микронизированный прогестерон имеет преимущество перед натуральным прогестероном, например, противовоспалительный эффект. «Мы в нашей практике никогда не применяем препараты, химическая формула которых не соответствует натуральному прогестерону, а соответствует она только у микронизированных прогестеронов», – добавил докладчик. После А.Д. Макацария привел применяемую им и коллегами в клинической практике схему профилактики акушерских осложнений у пациенток с

Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в дородовом и послеродовом периоде				
Масса тела(кг)		Эноксапарин	Дальтепарин	Надропарин
Профилактические дозы	<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
	50-90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
	91-130	60 мг ежедневно	7500 ЕД ежедневно	7600 МЕ ежедневно
	131-170	80 мг ежедневно	10000 ЕД ежедневно	9500 МЕ ежедневно
	>170	0.6 мг/кг/сутки	75 ЕД/кг/сутки	86 ЕД/кг/сутки
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50-90 кг		40 мг каждые 12 часов	5000 ЕД каждые 12 часов	5700 МЕ каждые 12 часов
Терапевтическая доза		1 мг/кг/каждые 12 часов до родов; 1.5мг/кг/ежедневно после родов	100ЕД/кг/каждые 12 часов или 200 ЕД/кг/ежедневно после родов	86 ЕД/кг/каждые 12 часов

Рисунок 14. Выступление А.Д. Макацария. Дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики венозных тромбозмобилических осложнений (ВТЭО).

Figure 14. Presentation by A.D. Makatsaria. Doses of low molecular weight heparins (LMWH) for the prevention of venous thromboembolic complications (VTE).

генетическими формами тромбофилии и АФС, включающую терапию в фертильном цикле, I и II триместрах и в послеродовом периоде. Говоря о данной схеме, проф. Макацария особо отметил, что в своей

реальной практике они с коллегами активно используют препарат Праджисан.

«Мы имели уникальную группу больных, это 65 пациенток с гомозиготными формами тромбофилии,



Рисунок 15. Выступление А.Д. Макацария. Схема профилактики акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС.

Figure 15. Presentation by A.D. Makatsaria. Prevention of obstetric complications in women with genetic forms of thrombophilia and APS.



и у этих пациентов мы применяли вышеупомянутые препараты. И ни в одном случае у нас не было ни геморрагических, ни тромботических осложнений», – сообщил А.Д. Макацария в завершение выступления.

Следующим выступлением был доклад заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАПО), д.м.н., проф. Н.М. Подзолковой «Алгоритм терапии осложнений на ранних сроках беременности».

Процент самопроизвольных выкидышей составляет от 50 до 80% от всех диагностированных беременностей в I триместре. Безусловными лидерами являются хромосомные аномалии, все остальные причины встречаются реже, при этом примерно 30% – это необъяснимые причины. Н.М. Подзолкова особое внимание уделила практическим моментам диагностики. Согласно приказу МЗ РФ от 15.07.2016 № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», женщинам, поступающим в стационар или обращающимся в женскую консультацию с



жалобами на вагинальные кровотечения и болевой синдром, проводится сбор анамнеза, в т.ч. уточняется менструальная функция и использование методов лечения, в том числе ВРТ, выполняется физикальное и гинекологическое исследование. Результаты дополняются инструментальными и лабораторными исследованиями, в которых подтверждается сам факт наличия беременности, локализация плодного яйца и определение перспективы этой беременности. Подтверждение или исключение факта беременности проводится путем определения уровня β -ХГЧ, выполняется трансвагинальное УЗИ в скрининговом режиме, определяется локализация плодного яйца, оценка его структуры. Наконец, на основании полученных данных проводится определение прогноза развития беременности, сопоставление данных УЗИ со сроком гестации, а также определяется уровень прогестерона.

Докладчик отметила, что уровень β -ХГЧ является чрезвычайно важным моментом, он определяется уже на 3-5 день после имплантации, его исследование позволяет лабораторно

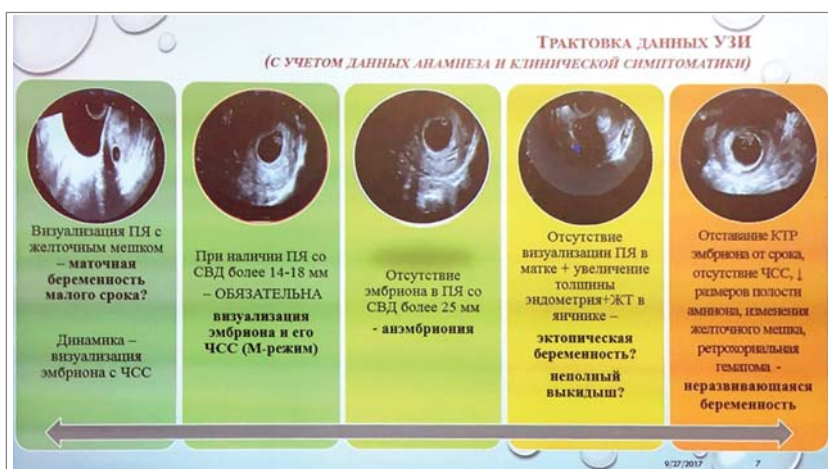


Рисунок 16. Выступление Н.М. Подзолковой. Трактовка данных УЗИ у беременных.

Figure 16. Presentation by N.M. Podzolkova. Interpretation of ultrasound scan in pregnant women.

идентифицировать беременность уже на 1-2 день задержки менструации. Между 2 и 5 неделями уровень β -ХГЧ в среднем удваивается каждые 2 дня, что дает основание говорить о прогрессирующей маточной беременности. Таким образом, данная методика дает возможность заподозрить эктопическую беременность, динамическое наблюдение за уровнем β -ХГЧ позволяет диагностировать клинически благоприятное течение беременности, высказать подозрение об эктопической или неразвивающейся беременности. Алгоритм трактовки данных β -ХГЧ примерно таков: менее 5 МЕ/мл – отсутствие беременности или очень ранний срок беременности; если показатели составляют 5-25 МЕ/мл, то это вероятность наличия беременности любой локализации. Через 2 дня проводится оценка в динамике: удвоение концентрации – наиболее вероятна маточная беременность; недостаточный рост концентрации β -ХГЧ может характеризовать эктопическую неразвивающуюся беременность или самопроизвольный выкидыш, отметила Н.М. Подзолкова.

Данные УЗИ серьезно дополняют представленные выше данные, на основании визуализации плодного яйца можно говорить о наличии маточной беременности малого срока.

Определение прогестерона дополняет данные, озвученные выше: более 60 нг/мл – это, как правило, прогноз прогрессирующей беременности, 25-60 нг/мл – прогноз сомнительно прогрессирующей беременности и менее 25 нг/мл – прогноз неблагоприятного течения беременности.

Далее Н.М. Подзолкова отметила, что при осложненном течении маточной беременности на раннем сроке тактика ведения будет определяться степенью выраженности клинических проявлений, прежде всего наличием болевого синдрома, прогнозом жизнеспособности беременности. При жизнеспособной беременности, если есть показания для гемостатической терапии, то она проводится, что особенно важно для двух групп: при привычном невынашивании и в качестве поддержки при использовании ВРТ. На сегодняшний день основным методом терапии, имеющим доказательную базу, является назначение гемостатической терапии и гестагенов.

В заключение Н.М. Подзолкова акцентировала внимание участников пленарного заседания, что преимущество следует отдать микронизированному прогестерону, например, препарату Праджисан: это тот препарат, который может использоваться на ранних сроках беременности и может давать результат; к тому же, с точки зрения экономических показателей, он является оправданным препаратом для

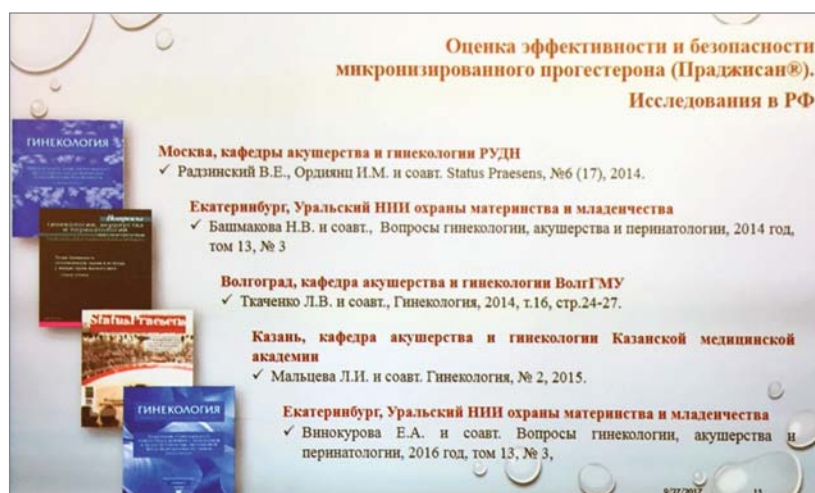


Рисунок 17. Выступление Н.М. Подзолковой. Доказательная база микронизированного прогестерона – российские исследования последних лет.

Figure 17. Presentation by N.M. Podzolkova. The evidence base of micronized progesterone – the recent studies in Russia.

назначения на ранних сроках при осложненном течении беременности.

Затем свой доклад «Акушерские и перинатальные аспекты применения препаратов натурального прогестерона» представила заведующая I акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова», д.м.н., проф. З.С. Ходжаева. Она рассказала о ключевой роли прогестерона в репродукции женщины и эффектах препаратов прогестерона.

Также З.С. Ходжаева привела результаты исследования препарата микронизированного прогестерона – Праджисана в составе комплексной терапии у беременных с угрозой прерывания и ретрохориальной гематомой, опубликованные в 2015 году. «Препарат создает максимально благоприятные условия для зачатия и пролонгирования беременности», – отметила проф. Ходжаева.



Экономическое бремя преждевременных родов велико во всем мире. Так, в США пролонгирование каждой беременности только на 1 неделю позволило бы сэкономить 25000000 долларов или не менее 18% всех затрат на неонатологическую службу. Поэтому применение микронизированного прогестерона как препарата, способствующего пролонгации беременности, позволило бы оптимизировать расходы.

В частности, докладчик привела данные фармакоэкономического исследования, показавшего преимущество применения вагинального прогестерона перед скрининговым исследованием длины шейки матки: вклад вагинального прогестерона в снижение затрат на последствия преждевременных родов составил 64%, в то время как скрининга – 36%.

Другое фармакоэкономическое исследование эффективности вагинального прогестерона PREGNANT продемонстрировало, что его использование в группе пациенток высокого риска снижает общие затраты здравоохранения на 24071\$ на каждую беременность.

Н.И. Тапильская привела данные по экономическому преимуществу Праджисана при курсовом лечении различных патологий. Так, при ведении женщин с привычным и угрожающим выкидышем разница в стоимости курсов препаратов микронизированного прогестерона достигает 18%, а с курсом дидрогестерона – более 49%. Разница в стоимости базового курса лечения для предупреждения (профилактики) преждевременных родов у женщин из групп риска также достигает 18%.

Далее Н.И. Тапильская, говоря об эффективности применения Праджисана, привела случай из реальной клинической практики: у пациентки в 2017 году наступила спонтанная беременность вне брака, она приняла решение самостоятельно растить будущего ребенка. В сроке беременности 7 недель женщина госпитализируется с диагнозом «начавшийся выкидыш». После выписки из стационара рекомендовано

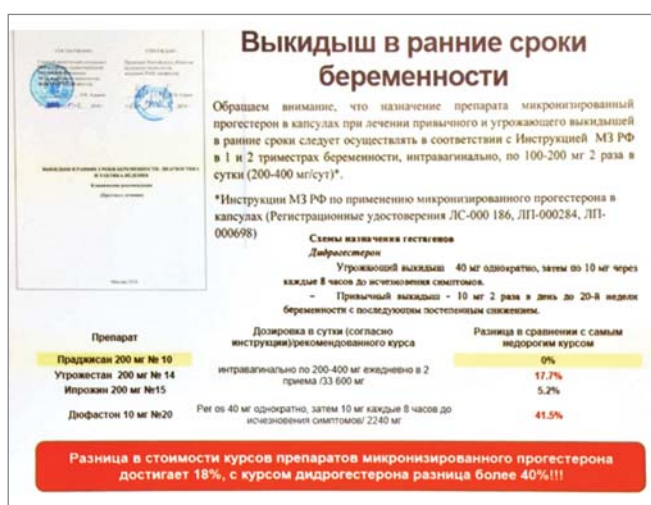


Рисунок 21. Выступление Н.И. Тапильской. Экономическое преимущество применения Праджисана при лечении привычного и угрожающего выкидышей.

Figure 21. Presentation by N.I. Tapil'skaya. The economic advantage of using Pradhisan in the treatment of habitual and threatened miscarriages.

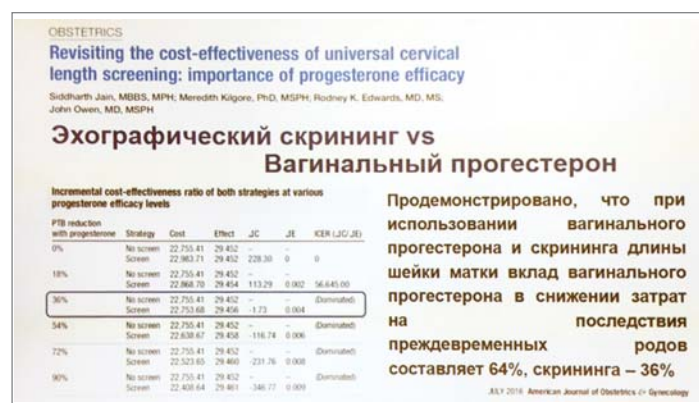


Рисунок 20. Выступление Н.И. Тапильской.

Фармакоэкономический анализ, направленный на сравнение скрининга короткой шейки матки и вагинального прогестерона.

Figure 20. Presentation by N.I. Tapil'skaya. Pharmacoeconomic analysis of two modalities: the cervix uteri screening vs vaginal progesterone.

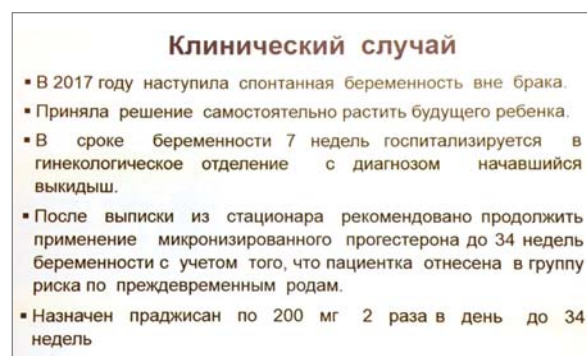


Рисунок 22. Выступление Н.И. Тапильской.

Клинический случай: эффективность применения Праджисана пациенткой из группы риска по преждевременным родам.

Figure 22. Presentation by N.I. Tapil'skaya. The efficacy of using Pradhisan in a patient at risk of preterm labor: a clinical case.



продолжить применение микронизированного прогестерона до 34 недель беременности с учетом того, что пациентка отнесена в группу риска по преждевременным родам. Женщине назначен Праджисан по 200 мг 2 раза в день до 34 недель. Такая тактика доказала свою эффективность – женщина родила в срок здорового ребенка.

Все выступления в рамках пленарного заседания «Беременность высокого риска – мнение ведущих мировых экспертов» были с большим интересом



восприняты слушателями. После каждого выступления присутствующие практикующие специалисты задавали большое количество вопросов докладчикам и сопредседателям, ответы на которые иногда принимали характер общего обсуждения проблем невынашивания беременности. Все участники сошлись во мнении, что пленарное заседание было крайне полезным для практикующих специалистов в области женского здоровья, и высказали потребность в проведении заседаний такого формата в будущем.



XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ
ЭКСПОЗИЦИЕЙ

«Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

3–5 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр
(площадь Европы, д. 2)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

ПРИ УЧАСТИИ:

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской Ассоциации по цервикальному раку (ECCA)
- Европейского общества гинекологов

По вопросам научной программы проф. Прилепская В.Н.

e-mail: v.prilepская@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Отели, заказ авиа- и ж/д билетов

e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
моб.: +7 (926) 095-29-02

 **МЕДИ Экспо**
Подробнее: www.mediexpo.ru

Участие в выставке

Терен Виолетта

e-mail: teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Регистрация участников

Сизова Мария

e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (926) 095-29-02

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Амбулаторно-поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборт: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Инфекции, передаваемые половым путем, новые возможности диагностики и лечения
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ; миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменно-эндокринный синдром и др.)
- Репродуктивная хирургия
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений
- Подготовка к беременности
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Презклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение, достижения и перспективы
- Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной гинекологии

РЕКЛАМА

XXVII ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

6-9 сентября в Санкт-Петербурге прошла XXVII Ежегодная международная конференция Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) «Репродуктивные технологии: сегодня и завтра», организованная при поддержке Международной федерации обществ фертильности (International Federation of Fertility Societies, IFFS). В течение четырех дней ведущие отечественные и зарубежные эксперты обсуждали ключевые вопросы современной репродуктивной медицины. В конференции приняли участие свыше 1500 специалистов со всего мира.

7 сентября конференцию торжественно открыли президент РАРЧ Владислав Станиславович Корсак и президент IFFS Ричард Кеннеди. Обращаясь к участникам с приветственным словом, они подчеркнули важность международного сотрудничества и глобальность проблем, которые будут обсуждаться в рамках научной программы мероприятия.

«Мы собираемся в 27-й раз, и я думаю, что все ваши ожидания, как и в прежние годы, оправдаются. Конференции РАРЧ уже давно стали местом встречи единомышленников, друзей, коллег. Главная составляющая этого события – насыщенная научная и учебная программа. Поэтому я уверен, что такая встреча очень важна и, по сути, является очередным шагом в профессии», – подчеркнул президент РАРЧ В.С. Корсак.

Высокий уровень научной программы оценил и президент IFFS Р. Кеннеди: «Я бы хотел отметить прекрасный уровень подготовки научного комитета к этой конференции и ее организаторов – А. Смирнову и Т. Букхольц. Они сделали все для того, чтобы программа стала такой насыщенной по содержанию и уникальной по составу выступающих. Организация нашего взаимодействия потребовала немало времени, но мне кажется, что все получилось как нельзя лучше. Это один из этапов нашего общего пути. И для IFFS быть здесь, в Санкт-Петербурге, делить одну площадку с РАРЧ – настоящее удовольствие».

Вице-президент РАРЧ М.Б. Аншина назвала проведение конференции вместе с IFFS одной из важных

особенностей этого события: «Данное сотрудничество сделало конференцию в полном смысле этого слова международной: в ней участвуют не только всемирно известные зарубежные ученые-докладчики, но и просто коллеги из 54 стран. В Федерации состоят авторитетные специалисты в области лечения бесплодия, поэтому их участие чрезвычайно важно. Когда они делятся своим опытом, своими знаниями, своими навыками, это, безусловно, обогащает научную программу и в целом идет на пользу профессии».

Научный директор IFFS Т. Букхольц поделила мнение коллег:

«То, что IFFS и РАРЧ удалось организовать совместное мероприятие, является большим подарком для всех нас. Происходил активный обмен знаниями: мы получили новый опыт из общения с российскими специалистами, узнав об их достижениях в области репродукции, а они смогли научиться чему-то у нас. Например, в ходе конференции проводились дебаты о том, как лечить эндометриоз и мужское бесплодие, которые продемонстрировали, как в ходе взаимодействия специалистов РАРЧ и зарубежных экспертов формируются современные подходы к решению актуальных проблем репродуктивной медицины».

Впервые в рамках конференции мировыми лидерами в разных направлениях репродуктивных технологий были прочитаны пленарные лекции, посвященные ключевым аспектам лечения бесплодия.

«В этом году мы приняли решение поменять формат научной программы и провести ее в виде нескольких секций. Мы говорили о том, какие новые возможности появились для стимуляции яичников, обсуждали вопросы, связанные с принятием решения о тактике лечения бесплодия: в каких случаях следует начать с терапевтических или хирургических методов, в каких – сразу рекомендовать ЭКО. Особое внимание уделили генетической диагностике. Мы включили в повестку конференции самые интересные и актуальные темы. Также были проведены круглые столы, где врачи смогли обсудить все проблемы, с которыми они сталкиваются в различных областях репродуктивной

медицины. Это наиболее интересный формат для общения», – сообщила председатель научного комитета РАРЧ, ученый секретарь РАРЧ А.А. Смирнова.

За время конференции участники могли посетить 3 пленарные сессии, каждая из которых представляла собой глубокий анализ наиболее актуальных тем, волнующих специалистов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Первая сессия раскрыла многообразие подходов к лечению бесплодия. Вторая была отдана доказательной медицине, а третья объединила доклады по репродуктивной хирургии и генетической диагностике.

В области ВРТ существует множество актуальных проблем, которые можно решить только на стыке специальностей. Поэтому совместный научный комитет РАРЧ и IFFS во главе с А.А. Смирновой и Т. Бухольц разработал цикл семинаров, затрагивающих широкий спектр тем; с них и началась работа конференции.

В первую половину дня участники имели возможность познакомиться с достижениями в криобиологии, диагностике и терапии патологии яичников. Особым вниманием участников пользовались семинары, посвященные тактике лечения бесплодия до ЭКО, репродуктивному здоровью мужчин и психологической поддержке пациентов в кризисных ситуациях. Семинары второй половины дня были посвящены практическим аспектам работы эмбриологов с инфицированным биологическим материалом, особенностям УЗИ при бесплодии и во время беременности, вопросам генетической диагностики, психологической и этической стороне ВРТ. С большим успехом прошел семинар по невынашиванию беременности на ранних сроках, проведенный при содействии Международной федерации гинекологов и акушеров (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO).

Также 6 сентября начал свою работу уникальный мастер-класс по переносу эмбрионов на симуляторах, разработанных Американским обществом репродуктивной медицины. Один из ведущих этого тренинга, профессор Джордж Хилл отметил, что работа на симуляторах позволяет специалистам освоить внушительный объем знаний и навыков за небольшой период времени и впоследствии получить хорошие результаты даже в том случае, если врач впервые выполняет подобную процедуру.

7 сентября в секции «Стимуляция яичников» состоялся доклад к.х.н. М.А. Ползикова, представившего информацию о ходе разработки и клинических исследованиях первого российского биоаналога рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который был с большим интересом воспринят слушателями – практикующими специалистами в области репродуктивного здоровья и ВРТ. Биоаналог ФСГ был разработан совместно с коллегами из учреждений Российской академии наук (РАН), субстанция производится в ФГБУ «ФНИИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, а готовый препарат и шприц-ручка – на уральском заводе «Медсинтез». В

ходе доклада были представлены предварительные результаты проходящего в настоящее время рандомизированного многоцентрового исследования III фазы с целью доказать терапевтическую эквивалентность оригинального ФСГ и исследуемого российского биоаналога.

8 сентября в рамках научной программы конференции состоялось 2 круглых стола: «ВРТ по ОМС» и «Правовые аспекты ВРТ: суррогатное материнство». На круглых столах врачи обсудили несовершенство и проблемы отечественного законодательства в области репродуктивных технологий. В данный момент за гражданами РФ закреплено право на получение бесплатной медицинской помощи по ОМС, в том числе и с применением ВРТ. Однако на практике получается так, что пациенты сталкиваются с множеством нюансов и подводных камней в случае, если они захотят сделать ЭКО по ОМС. О том, как исправить ситуацию и распространить позитивный опыт по медучреждениям всей страны, говорили участники круглого стола «ВРТ по ОМС».

Не менее сложные и дискуссионные темы были подняты в рамках круглого стола, посвященного проблемам суррогатного материнства, которое вызывает не просто споры – конфликты на уровне законодательных органов власти, национального здравоохранения и страны в целом. По своей сути, этот спорный вопрос лежит в плоскости этических проблем и касается прежде всего правовых аспектов. Однако для медицинского сообщества важно повлиять на сложившуюся ситуацию, так как в итоге страдают пациенты. Участники круглого стола сформировали консолидированную позицию о недопустимости запрета суррогатного материнства и о том, что надо сделать, чтобы обеспечить защиту интересов и прав генетических родителей и суррогатной матери.

Большое внимание было уделено изучению влияния ВРТ на состояние здоровья женщин и детей в сравнении с общей популяцией. Этот аспект был всесторонне освещен Д. Киссиным, сотрудником группы ВРТ мониторинга Отдела репродуктивного здоровья Центра по контролю и профилактике заболеваний из Атланты (США). Общий вывод – отсутствие прямых доказательств вреда здоровью тех и других на популяционном уровне – чрезвычайно важен для специалистов, посвятивших свою жизнь лечению бесплодия.

Конференция завершилась 9 сентября. На торжественном закрытии мероприятия президент РАРЧ В.С. Корсак вручил специальные дипломы за презентации, отмеченные как лучшие комитетом по награждениям во главе с почетным членом РАРЧ А.И. Никитиным. Конференция собрала более 1500 коллег разных специальностей: гинекологов, акушеров, педиатров, андрологов, урологов, хирургов, анестезиологов, психологов, биологов, эмбриологов, генетиков, став настоящим событием для специалистов, работающих в области репродуктивной медицины.

ПРОИЗВОДСТВО НОВОГО БИОАНАЛОГОВОГО Фоллитропина альфа в России – ЭТО УЖЕ РЕАЛЬНОСТЬ В 2017 ГОДУ

Воробьев И.И.¹, Семихин А.С.², Головина Е.О.³

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», Москва

² Филиал «Медгамал» ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ ООО «АйВиФарма», Москва

Резюме

В рамках XXVII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» была представлена информация о разработке первого отечественного фоллитропина альфа, использующегося в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для индукции роста фолликулов. Биоаналог фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) прошел все этапы разработки в России, начиная от получения клеток-продуцентов и выделения активного ФСГ. Приведены данные проспективного рандомизированного перекрестного исследования I фазы, подтвердившего сходный профиль фармакокинетических параметров, свидетельствующий об эквивалентности биоаналога и оригинального препарата. Также представлена информация о ходе рандомизированного многоцентрового исследования III фазы с целью доказать терапевтическую эквивалентность сравниваемых препаратов. Биоаналоговый рекомбинантный ФСГ планируется производить в одноразовых инъекторах (шприц-ручка), определяющих простоту использования, удобство установки дозы и широкий диапазон дозировок.

Ключевые слова

Фоллитропин альфа, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, биоаналог, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Статья поступила: 12.09.2017 г.; принята к печати: 02.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 116-126. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126.

THE NOVEL BIOSIMILAR OF FOLLITROPIN ALPHA TO BE MANUFACTURED IN RUSSIA STARTING FROM 2017

Vorobiev I.I.¹, Semikhin A.S.², Golovina E.O.³

¹ Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology», Russian Academy of Sciences (Research Center of Biotechnology RAS), Moscow

² Branch «Medgamal» of Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

³ IVFarma LLC, Moscow

Summary

Within the framework of the 27th international conference «Reproductive technologies today and tomorrow», the first Russia-made follitropin alfa biosimilar for controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technologies (ART) was presented. The follicle-stimulating hormone (FSH) biosimilar has undergone all stages of development in Russia, from the producer cells culture to the release of active FSH. Also the data are presented on a prospective randomized crossover study of phase I confirming the similarity of pharmacokinetics between the biosimilar and the original FSH. Another randomized multicenter phase III clinical study is now under way aiming to demonstrate the clinical equivalence between the biosimilar and the original FSH; preliminary results of this study are presented and discussed. As planned, the recombinant FSH biosimilar will be produced in disposable injectors (pen-injector) that provide easy-to-use handling, convenient dose setting and wide range dosing.

Key words

Follitropin alfa, recombinant follicle-stimulating hormone, biosimilar, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

Received: 12.09.2017; accepted: 02.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Vorobiev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (3): 116-126 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126.

Corresponding author

Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246.
E-mail: e.golovina@ivfarma.ru (Golovina E.O.).

Введение

6-9 сентября 2017 года в Санкт-Петербурге прошла XXVII международная конференция «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», организованная Российской ассоциацией репродукции человека (РАРЧ) и Международной федерацией обществ фертильности (International Federation of Fertility Societies, IFFS).

В секции «Стимуляция яичников», которая проводилась в рамках конференции 7 сентября 2017 года под председательством проф. А. Ellenbogen (Израиль) и д.м.н., проф. Е.А. Калининой (Россия), генеральный директор фармацевтической компании «АйВиФарма», к.х.н. Михаил Александрович Ползиков представил доклад «Биоаналоговый фоллитропин альфа: от разработки до клинических испытаний». В нем М.А. Ползиков впервые рассказал о совместной разработке с коллегами из ведущих учреждений РАН и МЗ РФ отечественного рекомбинантного фоллитропина альфа, который используется для индукции роста фолликулов при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) у человека.

Открывая выступление, М.А. Ползиков обратился к истории получения гонадотропинов и их клинического применения у человека. Так, первые гонадотропины, успешно применяемые в клинической практике, были





получены в начале 50-х годов прошлого столетия и получили наибольшее распространение в 80-х годах (рис. 1). Первым поколением гонадотропинов являлись мочевые гонадотропины, которые содержали фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), а также другие примесные белки, в том числе и лютеинизирующий гормон (ЛГ).

В тоже время в 80-х годах XX века начался расцвет методов генетической инженерии, который позволил получить первые клетки-продуценты уже генно-инженерного или, другими словами, рекомбинантного ФСГ.

Это привело к созданию в 90-х годах двух рекомбинантных гонадотропинов. В 1992 году была получена первая клиническая беременность в программе ВРТ с использованием рекомбинантного ФСГ. Вскоре для повышения удобства пациентов при применении препарата была разработана шприц-ручка. С ее помощью пациенту стало возможно самостоятельно выполнять подкожные инъекции ФСГ. В 2007-2012 годах в Европе стали появляться препараты – биоаналоги фоллитропина альфа. А уже в 2017 году была получена первая клиническая беременность в программе ВРТ с использованием биоаналога ФСГ, полностью разработанного и полученного в России. Конечно, российская разработка состоялась на 25 лет позже разработки оригинального фоллитропина

Мочевые гонадотропины

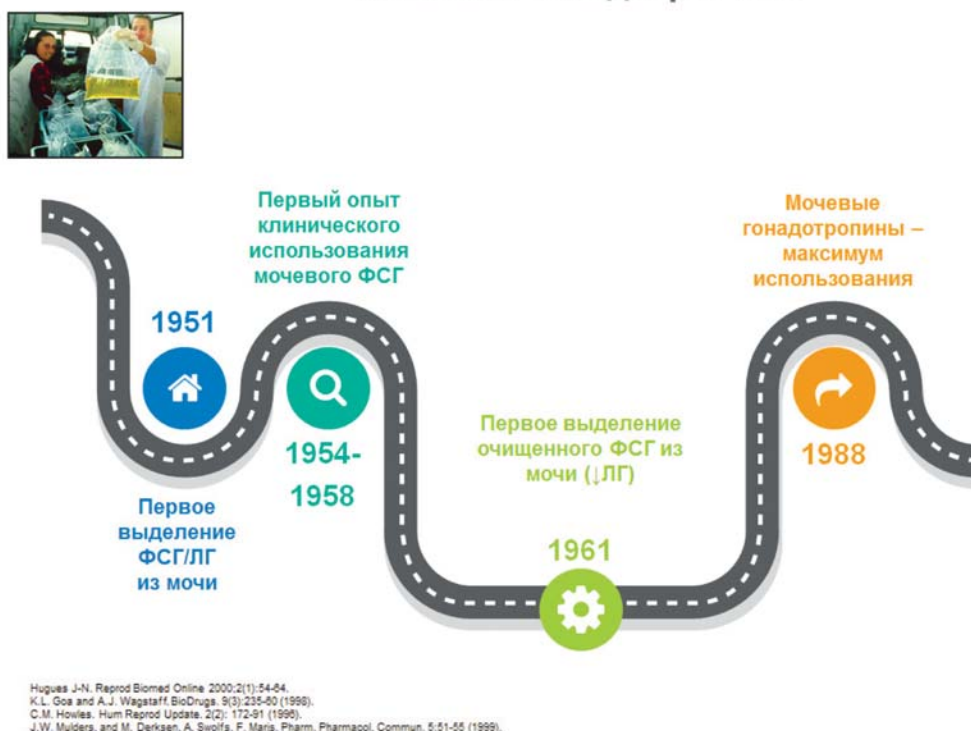


Рисунок 1. Мочевые гонадотропины: этапы создания и использования.

Figure 1. Urinary gonadotropins: the stages of production and utilization.

альфа, но она идет в ногу с разработкой европейских биоаналогов рекомбинантного ФСГ (рис. 2).

Стоит сразу отметить, что существует разница между дженериком и биоаналогом (рис. 3). Единст-

венное сходство между ними – это то, что они повторяют препараты, уже существующие в обращении на рынке. Но их получение и производство совершенно различны. Так, дженерики – это малые молекулы,



Рисунок 2. Рекомбинантные гонадотропины: этапы создания оригинальных препаратов и биоаналогов.

Figure 2. Recombinant gonadotropins: the stages of production of original drugs and biosimilars.



Рисунок 3. Сходство и различия между дженериками и биоаналогами.

Figure 3. Similarities and differences between generics and biosimilars.

получаемые методом химического синтеза, структура каждой молекулы идентична друг другу. Биоаналоги же получают методами биотехнологического синтеза; в этом случае молекулы представляют собой комплексные структуры, которые сложно воспроизвести идентично друг другу. Это приводит к возникновению смеси различных так называемых изоформ одной и той же молекулы.

М.А. Ползиков сделал особый акцент на том, что российский биоаналог ФСГ прошел все этапы разработки в России, начиная от получения клеток-продуцентов и выделения активного ФСГ; также для готовой лекарственной формы был разработан свой состав (рис. 4). При этом на все выполненные этапы были получены патенты на изобретение. Кроме того, были разработаны методы контроля качества и специаль-



Рисунок 4. Биоаналоговый фолликулостимулирующий гормон (ФСГ): этапы разработки.

Figure 4. Follicle-stimulating hormone (FSH) biosimilar: the stages of development.



Рисунок 5. Комплексная химическая структура фолликулостимулирующего гормона определяет его функцию.

Figure 5. The complex chemical structure of follicle-stimulating hormone determines its function.

ный инжектор – одноразовая шприц-ручка для удобства пациентов.

Для лучшего понимания механизма действия ФСГ докладчик призвал аудиторию подробнее рассмотреть его химическую структуру. Известно, что ФСГ природного происхождения и рекомбинантный ФСГ состоят из двух связанных субъединиц – альфа и бета. И только связанные с этими субъединицами сахара и сиаловые кислоты определяют в основном передачу сигнала внутрь клеток, его стабильность, время жизни и, соответственно, биологическую активность (рис. 5).

Конечно, качество такой сложной молекулы, как рекомбинантный ФСГ необходимо контролировать по многим параметрам. Так, согласно Европейской фармакопее, биологическая активность является одним из таких параметров, который является общим как для рекомбинантного ФСГ, так и для ФСГ мочевого происхождения. К сожалению, метод имеет свои ограничения: к примеру, флакон с маркировкой 100 МЕ ФСГ может содержать от 80 до 125 МЕ ФСГ. Для более детального контроля качества только рекомбинантного ФСГ был введен ряд параметров, таких как количественное определение молекулы ФСГ, его отдельных субъединиц и окисленных форм, которые не обладают фолликулостимулирующей активностью (рис. 6). Обязательно для рекомбинантного ФСГ количественно определяют связанные сахара и сиаловые кислоты, отвечающие за его биологическую активность. Различные сахара и сиаловые кислоты, присоединенные к ФСГ, образуют спектр непохожих друг на друга молекул или изоформ. Основные изоформы

обладают в несколько раз большей активностью на клеточном уровне при взаимодействии с рецептором ФСГ, а более кислые изоформы имеют более длительное время жизни в кровяном русле и тем самым продлевают его биологическую активность. Как отметил докладчик, все эти изоформы важны в организме и представляют собой пример единства и борьбы противоположностей.

После достаточно сложной химической части доклада М.А. Ползиков рассказал о требованиях Европейского медицинского агентства (ЕМА) и ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ (ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ), которые необходимо выполнять разработчикам биоаналогов ФСГ. Весь процесс разработки можно разделить на 5 основных этапов, которые должны проводиться только на основании сравнительных исследований с оригинальным препаратом (рис. 7). Обязательны к проведению сравнительные физико-химические исследования, определение биологической активности и доклинические исследования на животных. Клинические исследования группируются в две фазы: I фаза – сравнительная биозквивалентность однократной вводимой дозы биоаналога ФСГ и оригинального препарата, а также III фаза – сравнение терапевтической эффективности двух препаратов. На сегодняшний день 4 из 5 этапов уже пройдены разработчиками российского биоаналога.

Далее М.А. Ползиков кратко рассказал о результатах I фазы выполненного клинического исследования, которое проводилось с участием 24 женщин (здоровых добровольцев). Дизайн исследования предусматривал однократную подкожную инъекцию оригиналь-

Контроль качества

Некоторые методы, относящиеся к рекомбинантному ФСГ



Европейская Фармакопея (изд. 8.5).
 И.И. Воробьев, О.В. Проскурина, Ю.А. Ходак и др. Хим.-фарм. журн., №50(11), 35-42 (2016).
 И.И. Воробьев, С.В. Ковчир, Н.А. Орлова и др. Разработка и регистрация лек. средств, 4 (13), 122-126 (2015).

Рисунок 6. Методы контроля качества рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Figure 6. Methods of quality control of the recombinant follicle-stimulating hormone (FSH).

Требования к исследованиям биоаналогов ФСГ



Рисунок 7. Требования к исследованиям биоаналогов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Figure 7. Requirements to the research into biosimilars of the follicle-stimulating hormone (FSH).



Рисунок 8. Данные сравнительного клинического исследования I фазы: изучение биоэквивалентности и безопасности оригинального фоллитропина альфа и биоаналогового фоллитропина альфа.

Figure 8. Data from the Phase I comparative clinical trial: study on the bioequivalence and safety of the original follitropin alfa and the biosimilar of follitropin alfa.

ного ФСГ и биоаналога с измерением распределения препаратов в крови в течение 192 часов после инъекции (рис. 8). Определенные соотношения фармакокинетических параметров – площади под кривыми и

максимальные концентрации соответствовали установленным Руководствами ЕМА и ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ требованиям для подтверждения эквивалентности двух препаратов. В тоже время докладчик

отметил незначительное отклонение графика биоаналога в точке пика в сравнении с оригинальным препаратом, что подтверждает результаты предыдущих исследований о большей точности введения дозы ФСГ с использованием шприц-ручки по сравнению с введением посредством обычного шприца. В данном исследовании для введения биоаналога были использованы обычные шприцы, а шприц-ручки применялись в следующей стадии клинических исследований. М.А. Ползиков отметил, что оба препарата показали сходный профиль безопасности (рис. 8).

Следующая стадия клинического исследования биоаналога ФСГ – рандомизированное многоцентровое исследование, ослепленное на эмбриологическом этапе, с целью доказать терапевтическую эквивалентность биоаналога и оригинального препарата. Исследование зарегистрировано в Реестре разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов (РКИ 754 от 26.10.2016) и в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT03088137). В настоящее время исследование продолжается, в нем принимают участие 110 пациенток с бесплодием. Главная цель этого исследования – доказать, что ни один из сравниваемых препаратов ни лучше и ни хуже другого. Первичная точка исследования для статистического анализа – общее количество аспирированных ооцитов в прото-

коле ЭКО/ИКСИ (ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI). Вторичные точки включают, в том числе, количество биохимических и клинических беременностей, а также профиль безопасности двух препаратов, включая оценку иммуногенности (рис. 9).

Затем М.А. Ползиков кратко рассказал об основных критериях включения пары в проходящее исследование (рис. 10). Обязательным для включения в исследование является фактор бесплодия – трубный/мужской, возраст женщины от 20 до 35 лет, нормальные уровни гормонов и отсутствие противопоказаний к программе ЭКО/ИКСИ в соответствии с Приказом №107н МЗ РФ. Таким образом, в исследование отбираются женщины с предполагаемым нормальным ответом на проводимую стимуляцию. Более подробно о критериях включения можно узнать на сайте ClinicalTrials.gov (NCT03088137). Особое внимание докладчик уделил выбранному для проходящего исследования порогу эквивалентности препаратов, равному $\pm 3,4$ ооцита от средних количеств полученных ооцитов для двух сравниваемых препаратов. Порог эквивалентности был вычислен на основании анализа данных рандомизированных клинических исследований с участием пациенток с нормальным ответом на стимуляцию, стартовой дозой рекомбинантного ФСГ 150 МЕ в коротком

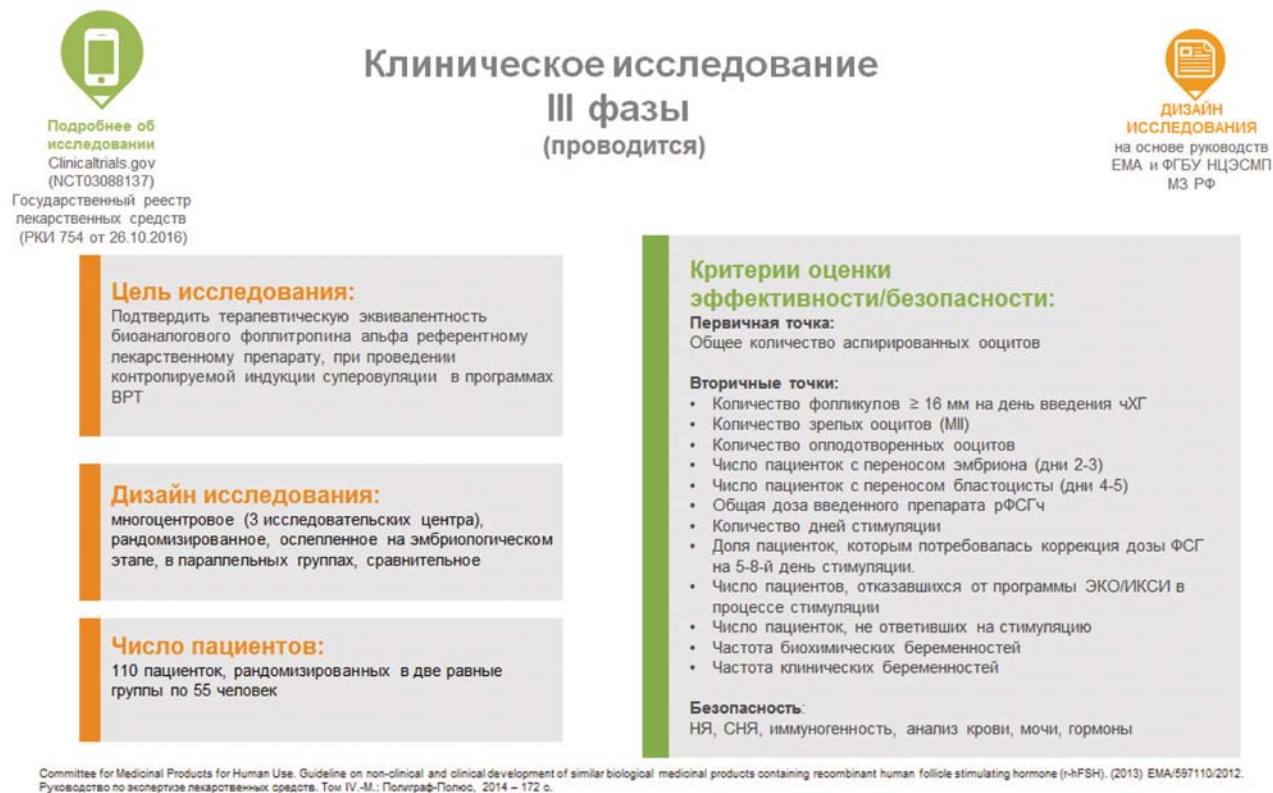


Рисунок 9. Рандомизированное многоцентровое исследование терапевтической эквивалентности биоаналога и оригинального препарата фоллитропина альфа III фазы (NCT03088137/РКИ 754 от 26.10.2016): цель, дизайн, критерии оценки эффективности и безопасности.

Figure 9. The randomized multicentre Phase III study on the therapeutic equivalence between the biosimilar and the original preparation of follitropin alfa (NCT03088137/RCT 754 of 26.10.2016): goal, design, criteria for assessing efficacy and safety.

Клиническое исследование III фазы (проводится)

Основные критерии включения пары в исследование:

1. Трубный фактор и/или мужской фактор;
2. от 20 до 35 лет (м.ц. от 21 до 35 дней);
3. Первая или вторая попытка ЭКО/ИКСИ;
4. $18 \leq \text{ИМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$;
5. ФСГ $< 10 \text{ МЕ/л}$ (2-5 д.м.ц.);
6. E2 $< 50 \text{ пг/мл}$ (2 д.м.ц.);
7. АМГ ($\geq 1.0 \text{ нг/мл}$);
8. АФ ≥ 4 и ≤ 15 в обоих яичниках;
9. Наличие матки, анатомически и функционально способной к вынашиванию беременности (в т.ч. отсутствие патологии эндометрия).
10. Наличие двух яичников, доступных для аспирации фолликулов.
11. Отсутствие противопоказаний к программе ЭКО/ИКСИ (Приказ №107н от 30.08.2012)

Оценка эквивалентности препаратов:

Первичная точка:

Общее количество аспирированных ооцитов

Мощность исследования не менее 80%, уровень значимости $\alpha=0,05$, стандартное отклонение полученных ооцитов $\sigma=6$, значение порога эквивалентности $\pm 3,4$ ооцита.

Рисунок 10. Рандомизированное многоцентровое исследование терапевтической эквивалентности биоаналога и оригинального препарата фоллитропина альфа III фазы (NCT03088137/РКИ 754 от 26.10.2016): критерии включения пары в исследование.

Примечание: ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection, ICSI).

Figure 10. Randomized multicentre Phase III study on the therapeutic equivalence between the biosimilar and the original preparation of follitropin alpha (NCT03088137/RCT 754 of 26.10.2016): the criteria for including a couple of partners in the study.

Note: ЭКО – in vitro fertilization; ИКСИ – intracytoplasmic sperm injection.

протоколе с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Далее М.А. Ползиков представил предварительные результаты проходящего исследования терапевтической эквивалентности, а именно: данные по первичной точке – количеству аспирированных ооцитов в каждой группе и по вторичной точке – частоте наступления беременности на перенос эмбриона (рис. 11). Итак, на оригинальном препарате после обсева данных 44 пациенток было получено в среднем 12,5 ооцитов, на биоаналоге – 11,2. Стандартное отклонение для обеих групп составляет около 6 яйцеклеток, порог эквивалентности – 1,4 ооцита в пользу оригинального препарата. При обсева данных 39 пациенток частота наступления беременности на перенос для оригинального препарата составила 25%, а для биоаналога – 30%. Докладчик отметил, что исследование продолжается, и, конечно, приведенные результаты будут дополняться, а окончательные результаты будут представлены в МЗ РФ и изложены в научных публикациях.

Затем, говоря об инъекционных препаратах, содержащих ФСГ, докладчик подчеркнул, что необходимо акцентировать внимание и на удобстве их использова-

ния. Известно, что первые шприц-ручки для самостоятельного введения препаратов были изобретены для инъекций инсулина еще в 1985 году, а в 1999 году появилась первая шприц-ручка для самостоятельных инъекций и ФСГ. Требования, предъявляемые к шприц-ручкам, содержащим инсулин, также актуальны и для инжекторов ФСГ, а именно: надежность и точность, простота использования, удобство установки дозы, широкий диапазон дозировок (рис. 12). Как отметил докладчик, для удобства пациенток при разработке и производстве инжектора – шприц-ручки для российского биоаналога ФСГ были учтены все вышеперечисленные требования.

В заключение своего выступления М.А. Ползиков акцентировал внимание на том, что биоаналоговый рекомбинантный ФСГ был разработан совместно с коллегами из учреждений Российской академии наук (РАН), субстанция производится в ФГБУ «ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, а готовый препарат и шприц-ручка – на уральском заводе «Медсинтез» (рис. 13). Далее докладчик раскрыл интересующий аудиторию вопрос о будущей стоимости биоаналога ФСГ: «Известно, что по Постановлению правительства цена первого био-

Текущие результаты исследования III фазы



Рисунок 11. Рандомизированное многоцентровое исследование терапевтической эквивалентности биоаналога и оригинального препарата фоллитропина альфа III фазы (NCT03088137/РКИ 754 от 26.10.2016): текущие результаты исследования.

Примечание: ЧНБ – частота наступления беременности; ПЭ – перенос эмбриона.

Figure 11. Randomized multicentre Phase III study on the therapeutic equivalence between the biosimilar and the original preparation of follitropin alpha (NCT03088137/RCT 754 of 26.10.2016): the results obtained so far.

Note: ЧНБ – the frequency of pregnancy; ПЭ – the embryo transfer.

Возможности идеальной одноразовой ручки-инжектора

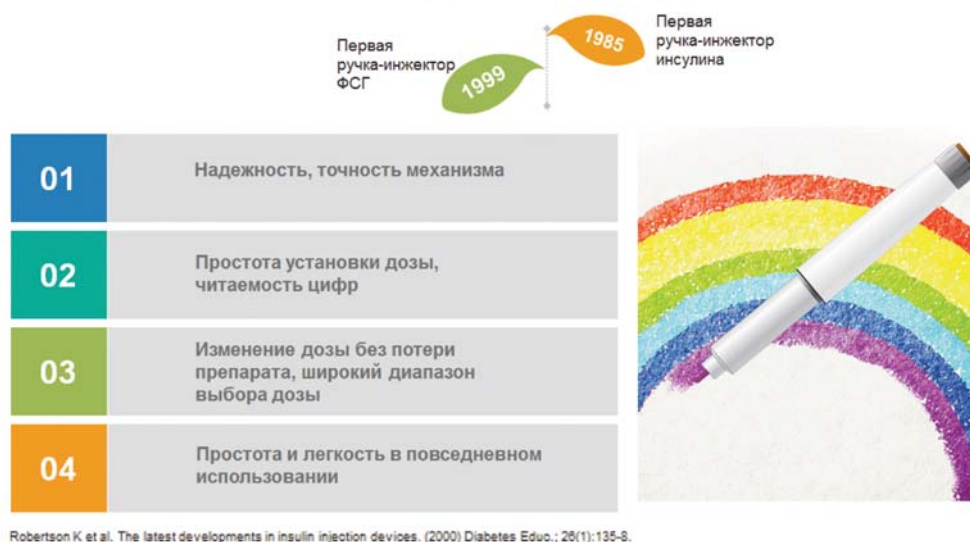


Рисунок 12. Требования к идеальной одноразовой шприц-ручке – инжектору.

Figure 12. Requirements to the «ideal» disposable syringe pen-injector.

аналога в РФ должна быть меньше стоимости оригинала на 10%. Конечно же, мы будем стараться увеличить отрыв на 20-30%», – подчеркнул М.А. Ползиков.

Также известно, что последний мета-анализ сравнения всех препаратов ФСГ, существующих на рынке, не выявил разницы в их эффективности и безопасности.

Биоаналоговый рекомбинантный ФСГ

На стадии клинических испытаний III фазы

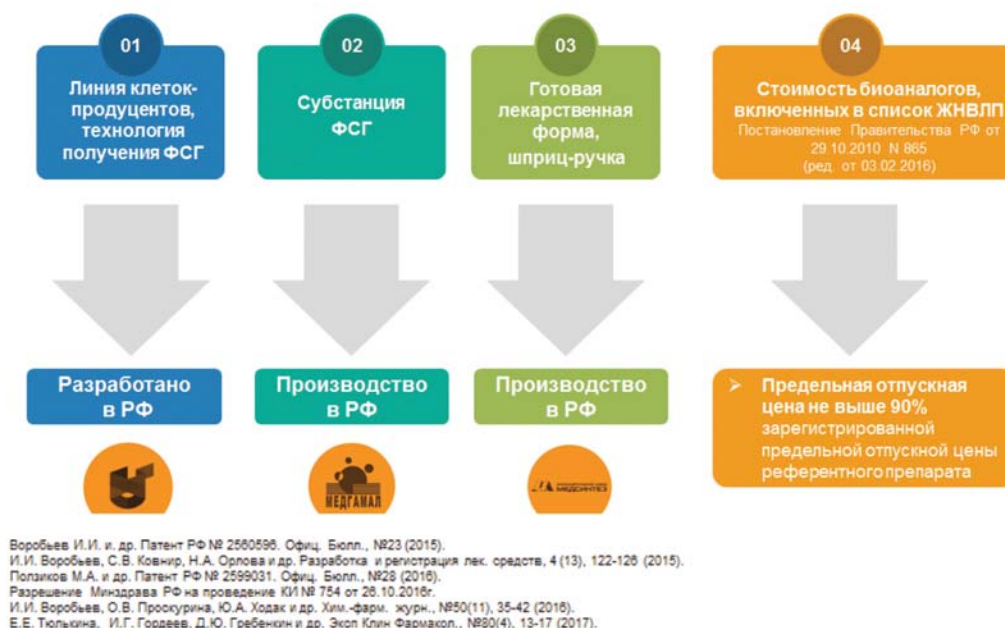


Рисунок 13. Преимущества первого биоаналогового рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отечественной разработки.

Figure 13. Advantages of the first recombinant biosimilar of follicle-stimulating hormone (FSH) developed and produced in the Russian Federation.

И, соответственно, выбор препарата, содержащего ФСГ, необходимо проводить, исходя из удобства применения, доступности и стоимости. «В своей стратегии мы стремимся следовать выводам данного мета-анализа, обеспечивая не только равные эффективность и безопасность разрабатываемого биоаналога ФСГ, но и предлагать удобство применения для пациентов, доступность на территории РФ, а также выигрышную стоимость», — отметил докладчик, завершая выступление.

Доклад М.А. Ползикова, представившего информацию о ходе разработки и клинических исследованиях первого российского биоаналога рекомбинан-

тного ФСГ, был с большим интересом воспринят слушателями — практикующими специалистами в области репродуктивного здоровья и ВРТ, поскольку необходимость появления отечественного препарата фоллитропина альфа не вызывает сомнений у аудитории. В ходе последующего обмена мнениями участники секции «Стимуляция яичников» выразили надежду на то, что появление российского биоаналога фоллитропина альфа будет способствовать повышению доступности программ ВРТ для населения и рациональному использованию ресурсов, направляемых государством на борьбу с бесплодием и повышение рождаемости.

Сведения об авторах:

Воробьев Иван Иванович — к.х.н., доцент, зав. лабораторией биоинженерии клеток млекопитающих ФГУ «ФИЦ «ФОБ» РАН». Адрес: Ленинский пр., 33/2, Москва, Россия, 119071. E-mail: ptichman@gmail.com.

Семихин Александр Сергеевич — к.б.н., начальник отделения получения Биотехнологических продуктов, Филиал «Медгамал» ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ. Адрес: ул. Гамалеи, 18, Москва, Россия, 123098. E-mail: asemikhin@yandex.ru.

Головина Екатерина Олеговна — директор по маркетингу ООО «АйВиФарма». Адрес: Научный проезд, 20, стр. 2, Москва, Россия, 117246. E-mail: e.golovina@ivfarma.ru.

About the authors:

Vorobiev Ivan Ivanovich — PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Bioengineering of Mammalian Cells, FRC FB RAS. Address: Leninskiy pr., 33/2, Moscow, Russia, 119071. E-mail: ptichman@gmail.com.

Semikhin Alexander Sergeevich — PhD, Head of the Biotechnological Products Department, Branch «Medgamal» of N.F. Gamaleya FRCM, HM of RF. Address: ul. Gamaleya, 18, Moscow, Russia, 123098. E-mail: asemikhin@yandex.ru.

Golovina Ekaterina Olegovna — Director of Marketing IVFarma LLC. Address: Nauchnyi proezd, 20, str. 2, Moscow, Russia, 117246. E-mail: e.golovina@ivfarma.ru.

А.Я. КРАССОВСКИЙ (1821 – 1898). К 195-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Логинов А.Б.^{1,2}

¹ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Резюме

В статье, приуроченной к 195-летию со дня рождения одного из основоположников отечественного акушерства и гинекологии, создателя первой в России акушерско-гинекологической школы, академика Антона Яковлевича Крассовского, раскрыт его вклад в развитие прежде всего оперативного акушерства, в совершенствование и разработку гинекологических операций, в широкое внедрение в практику методов асептики. Особое внимание уделено периоду, когда А.Я. Крассовский возглавлял Надеждинский родильный дом (1871-1898). Сформировавшаяся под руководством А.Я. Крассовского отечественная школа акушеров-гинекологов заложила основы российской науки и практики родовспоможения.

Ключевые слова

А.Я. Крассовский, Н.И. Пирогов, А.А. Китер, Санкт-Петербургское родовспомогательное заведение, Надеждинский родильный дом, российское акушерство.

Статья поступила: 18.08.2017 г.; в доработанном виде: 15.09.2017 г.; принята к печати: 06.10.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Логинов А.Б. А.Я. Крассовский (1821 – 1898). К 195-летию со дня рождения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (3): 127-132. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.127-132.

A.Ya. KRASSOVSKIY (1821 – 1898). ON THE 195th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH

Loginov A.B.^{1,2}

¹ V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6, Saint Petersburg

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg

Summary

This article is dedicated to the 195th anniversary of the birth of one of the founders of Russian obstetrics and gynecology, the founder of the first obstetrician and gynecological school in Russia, Professor Anton Yakovlevich Krassovskiy. His contribution to the development of surgical obstetrics and to the improvement of gynecological operations, as well as to the introduction of aseptic methods into practice, is especially appreciated. Particular attention is paid to the period when A.Ya. Krassovskiy headed the Nadezhdinsky maternity hospital (1871-1898). The national school of obstetricians and gynecologists formed under his leadership laid the foundation of scientific and practical obstetrics in Russia.

Key words

A.Ya. Krassovskiy, N.I. Pirogov, A.A. Keiter, St. Petersburg obstetric institution, Nadezhdinsky maternity hospital, Russian obstetrics.

Received: 18.08.2017; **in the revised form:** 15.09.2017; **accepted:** 06.10.2017.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Loginov A.B. A.Ya. Krassovskiy (1821 – 1898). On the 195th anniversary of his birth. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (3): 127-132 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.127-132.

Corresponding author

Address: ul. Mayakovskogo, 5, Saint Petersburg, Russia, 191014.

E-mail: zainulina@yandex.ru (Zainulina M.C.).

*«Так называемый гений состоит
лишь из одного процента вдохновения
и девяносто девяти процентов тяжелой работы».
Эдиссон Т.А.*

Прошедший 2016 год был богат знаковыми датами в акушерском мире: было отмечено 245-летие старейшего родовспомогательного учреждения России – родильного дома имени профессора В.Ф. Снегирева и 195-летие со дня рождения «отца русской школы акушерства и гинекологии», академика Антона Яковлевича Крассовского. Он принадлежал к числу тех российских ученых, чьи заслуги еще при жизни оценены современниками. Вся научная, педагогическая и лечебная деятельность Антона Яковлевича продолжила дальнейшее развитие и реализацию тех современных направлений развития науки и практики, основы которых были заложены его учителями – профессором Н.И. Пироговым и А.А. Китемом. В России во второй половине XIX века сформировались два основных центра развития акушерско-гинекологической науки и практики – в Санкт-Петербурге на базе Медико-хирургической академии и в Москве в Университете. Если в Москве этот период становления и развития московской школы акушеров-гинекологов связывают прежде всего с именем профессора В.Ф. Снегирева, то в Санкт-Петербурге во главе целого направления русской научной и клинической мысли стоял выдающийся врач, ученый, педагог и организатор, академик А.Я. Крассовский. Но две эти школы номинально пересеклись в 1919 году, когда в связи с годовщиной смерти профессора В.Ф. Снегирева родильному дому, руководимому на протяжении 27 лет академиком А.Я. Крассовским, было присвоено имя московского профессора, хотя В.Ф. Снегирев в этом учреждении никогда не работал.

Антон-Эдуард Крассовский родился 13 марта 1821 года в городе Слуцке Минской губернии. Отец его был крепостным кузнецом князей Радзивиллов, отпущенный на волю вместе с сыновьями. Несмотря на стесненное материальное положение семьи, ему

удалось окончить гимназию и поступить в Медико-хирургическую академию в Санкт-Петербурге. Во время обучения в академии Крассовский проявил интерес к хирургии. Под руководством профессора Н.И. Пирогова он выполнил несколько операций и в дальнейшем свою жизнь связывал с занятием хирургией. Однако по случайному стечению обстоятельств после окончания академии он был определен ординатором Красносельского военного госпиталя. Но вскоре ему поступило предложение от заведующего акушерской клиникой профессора А.А. Китема занять освободившееся место ассистента кафедры акушерства, женских и детских болезней Медико-хирургической академии. Первоначально он имел смутные представления об акушерстве и гинекологии, но благодаря упорству и трудолюбию уже в течение первого года ему удалось достичь впечатляющих успехов в деле постижения новой для него области медицины, в дальнейшем связав с ней свою судьбу.

После защиты диссертации «Meletemata quaedam de uteri ruptura», в которой он опирался на собственные исследования и приобретенный опыт в клинике Медико-хирургической академии (лично описаны наблюдения четырех случаев разрыва матки), в 1851 году А.Я. Крассовский был удостоен степени доктора медицины.

В 1854 году А.Я. Крассовский, блестяще сдав экзамен, был удостоен звания адъюнкт-профессора по кафедре акушерства, женских и детских болезней. В то время от экзаменуемого требовалось «словесное испытание в присутствии конференции по билетам, производство операций на фантоме или на живой, а затем уже две пробных лекции в конференции же, одна без приготовления, а другая по желанию кандидата, и притом одна половина лекции должна была быть на русском, а другая – на латинском языке» [1]. В этом же году Антон Яковлевич был командирован за границу за казенный счет сроком на один год с целью дальнейшего усовершенствования. Только неисчерпаемая энергия, стремление узнать новое, колоссальная

работоспособность позволили ему в столь короткий срок познакомиться с деятельностью крупных акушерско-гинекологических клиник Западной Европы. Посещая ведущие европейские клиники, он знакомился не только с последними достижениями в акушерстве и гинекологии и возможностью их использования в практической деятельности, но и уделял большое внимание изучению организации преподавания медицинских дисциплин в крупных университетах Парижа, Вюрцбурга, Вены, Мюнхена, Праги, Берлина, Дрездена, Лейпцига. В Бонне в клинике профессора Килиана, славившейся в то время успехами кесарева сечения, особое внимание профессор А.Я. Крассовский уделял изучению неправильных женских тазов. В последующем эти данные войдут в его «Курс практического акушерства», издававшийся с 1865 года и выдержавший 4 издания, и «Оперативное акушерство со включением учения о неправильностях женского таза» (СПб., 1879). Итогом заграничной командировки явились опубликованные статьи, посвященные исследованию матки с помощью зонда, о лечении искривления матки и о «предохранительном способе лечения разрыва промежности во время акта родов с помощью надрезов (episiotomia)». «Отчет о занятиях во время путешествия с ученой целью за границу» был опубликован в Военно-медицинском журнале за 1858 год.

В России научное акушерство зародилось лишь во второй половине 18 века. Благодаря прежде всего Н.М. Максимовичу-Амбодики, за период своего столетнего существования русское акушерство смогло стать самостоятельной и самобытной наукой. Однако преподавание акушерства («повивального искусства») носило отчасти формальный характер. Отсутствие акушерских коек в большинстве университетских клиник приводило к тому, что обучение было теоретическим, в лучшем случае сводилось к освоению приемов практического исследования и ведения родов на акушерском фантоме и демонстрации акушерских инструментов. Только в 1842 году при Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге была открыта самая крупная на то время в России клиника акушерства, женских и детских болезней на 34 койки. Как писал в 1906 году В.С. Груздев, «Отсюда начался расцвет русской акушерско-гинекологической науки, здесь возникла русская акушерско-гинекологическая школа» [2]. Первые гинекологические операции в клинике были выполнены Н.И. Пироговым: фистулография, ампутация шейки матки, экстирпация матки при раке эндометрия, «наложение кровавого шва» на рубцово-измененную промежность. Ученик Н.И. Пирогова А.А. Кистер заложил основу оперативного направления в гинекологии. Первое отечественное руководство по гинекологии было им написано только в 1858 году.

После заграничной поездки А.Я. Крассовский приступил к педагогической деятельности, начав самостоятельно преподавать курс практической диагностики женских болезней студентам IV курса на базе акушерско-гинекологической клиники академии, а

вскоре сменил профессора А.А. Китера, читавшего теоретический курс акушерства, гинекологии и детских болезней. Таким образом, Антон Яковлевич в академии стал единственным преподавателем как теории, так и практики акушерства, гинекологии и детских болезней.

Работая на кафедре акушерства, женских и детских болезней в должности ординарного профессора с 1854 года по 1875 год, А.Я. Крассовский зарекомендовал себя как опытный преподаватель, активно пользующийся на лекциях и практических занятиях обширным клиническим материалом. Поэтому аудитория всегда была полна слушателями, лекции пользовались популярностью и среди практикующих врачей. При А.Я. Крассовском предмет «акушерство и гинекология» преподавался не только с ознакомительной, общеобразовательной целью, но и для систематической подготовки практических врачей акушеров-гинекологов. При изложении оперативного акушерства, кроме операций на фантоме, техника отработывалась на трупах (кесарево сечение, эмбриотомия). Обязательным элементом обучения стало кураторство родильниц и гинекологических больных. Все студенты обязаны были дежурить, присутствовать при родах, производить наружное и внутреннее обследование рожениц, участвовать в оказании оперативного вмешательства. В послеродовом периоде продолжалась ежедневная курация родильниц вплоть до выписки с личным выполнением при необходимости анализа крови и мочи. После выписки родильницы из клиники учащимся составлялась подробная история родов. Высокий уровень преподавания акушерства и женских болезней, дальнейшее развитие научных традиций Н.М. Максимовича-Амбодика, Н.И. Пирогова, С.Ф. Хотовицкого и А.А. Китера, активное внедрение в практику последних мировых достижений медицинской науки, благодаря трудам и таланту А.Я. Крассовского легли в основу создания русской акушерской школы. Впоследствии ученики Антона Яковлевича возглавили многие кафедры акушерства и женских болезней в России. Так, кафедрами в Казани руководили К.Ф. Славянский, В.М. Флоринский, Н.Н. Феноменов, впоследствии – В.С. Груздев, в Харькове и Киеве – Н.Ф. Толочин и Г.Е. Рейн. Из школы А.Я. Крассовского выросли известные научные школы Д.О. Отта и В.С. Груздева. По образному выражению Г.Е. Рейна, «Все настоящие русские акушеры или непосредственные ученики А.Я. Крассовского, или учились по его руководству» [3]. Научные работы школы А.Я. Крассовского определили основные направления научных исследований в акушерстве и гинекологии в нашей стране на многие годы.

В 1862 году профессор А.Я. Крассовский произвел первую в мире операцию овариотомии, окончившуюся полным выздоровлением больной. С этого момента техника операции постоянно совершенствовалась, что позволило ее распространить в России. Поэтому А.Я. Красовский по праву считается инициатором этой

операции и составляет гордость русских гинекологов. Его успех дал мощный импульс дальнейшему развитию оперативной гинекологии в России. В 1868 году на русском и французском языках вышло в свет изящное издание сочинения А.Я. Крассовского «Об овариотомии», принесшее автору европейскую известность, с атласом и рисунками с натуры и литографированными в Париже.

Свою научную и педагогическую деятельность А.Я. Крассовский успешно совмещал с организацией родовспоможения в Санкт-Петербурге. В 1854 году он был утвержден в должности младшего городского акушера, в обязанности которого входили организация и оказание помощи на вверенном участке (Петербургская, Выборгская и Охтинская части города). В 1860 году он становится членом Петербургского комитета общественного здоровья (в дальнейшем – Петербургская городская санитарная комиссия). В 60-х годах XIX века организация помощи в родах в Петербурге (как и на всей территории России) находилась в плачевном состоянии. В 1868 году в городе работало только 4 родовспомогательных учреждения общей мощностью 125 коек. Вместе с тем, согласно известиям Санкт-Петербургской городской общей Думы, численность населения города уже превысила 650 тысяч. Поэтому нужна была личность, которая смогла бы на примере одного учреждения создать образец оказания акушерской помощи. Все научные, организаторские способности Антона Яковлевича в полной мере проявились в руководстве Санкт-Петербургским родовспомогательным заведением, директором которого он был назначен в 1871 году согласно волеизъявлению императрицы Марии Александровны. Первые реформы и преобразования касались подготовки кадров, что имело существенное значение в развитии учреждения. В частности, по ходатайству Крассовского с целью подготовки специалистов-акушеров был учрежден институт врачей-экстернов, в преподавании которым использовались последние достижения науки, а именно, внедрение в практику необходимых мер асептики и антисептики, а также грамотного оказания акушерской помощи хорошо подготовленными врачами. Одновременно с этим был расширен и увеличен курс преподавания в Повивальном институте: для усовершенствования в практических занятиях был образован интернат повивальных бабок. В 1872 году А.Я. Крассовскому присвоили звание академика и избрали Почетным членом военно-медицинского учебного комитета. В 1875 году он был назначен лейб-акушером Двора Его Императорского Величества, и в этой почетной должности он оставался до самой смерти.

Насущной проблемой того времени были эпидемии родильной горячки, уносившие сотни жизней. Внедрение асептики и антисептики в повседневную практику (дезинфекция палат, изоляция заболевших родильниц, мытье рук, применение карболовой кислоты в качестве антисептика) позволило снизить материнскую смертность до 2,2% в 1874 году (в 1891 году она составила

только 0,2%) и расширить возможности оперативных вмешательств в акушерстве и гинекологии [4]. В 1874 году в Надеждинском родильном доме впервые в России было произведено переливание крови родильнице врачом Русселем. Следует отметить, что первые три группы крови были открыты только в 1900 году австрийским врачом Карлом Ландштейнером, получившем за это в 1930 году Нобелевскую премию.

Школе А.Я. Крассовского принадлежит заслуга в разработке таких акушерских операций, как эпизиотомия, наложение акушерских щипцов, эмбриотомия и кесарево сечение. Понимая значение операции в снижении материнской и детской смертности, его ученики продолжали отстаивать существование самой операции и важность усовершенствования техники ее исполнения. В 1885 году впервые упоминается о трех операциях кесарева сечения, выполненных в родильном доме. Как продолжение традиций, в 30-е годы XX столетия в родильном доме под руководством Л.Л. Окинчица доцент Л.А. Гусаков разработал и внедрил в практику новый тогда метод кесарева сечения с поперечным разрезом в нижнем сегменте матки и последующим тупым расширением разреза, не потерявший своей актуальности до сих пор. Также была внедрена в практику операция кесарева сечения с надвлагалищной ампутацией матки. А.Я. Крассовским разработано учение об узком тазе и предложена известная классификация трех степеней сужения.

Продолжая совершенствовать технику выполнения овариотомии, активно изучались возможности и обоснования хирургического лечения ряда гинекологических заболеваний, прежде всего миомы матки. В работах Г.Е. Рейна, Д.О. Отта была показана возможность оперативного лечения миомы матки путем надвлагалищной ампутации. В 1871 году, в первый год своего руководства родовспомогательным заведением, А.Я. Крассовский открыл гинекологическое отделение под названием «Мариинское гинекологическое отделение» в честь умершей императрицы Марии Александровны. Это создало базу для дальнейшего развития оперативной гинекологии, совершенствования техники выполняемых операций, активному использованию хирургических методов лечения в гинекологии и повышения доступности помощи не только роженицам, но и пациенткам с женскими болезнями.

Хорошая нравственная обстановка, доброе, внимательное и участливое отношение между Крассовским и его подчиненными позволили коллективу с энтузиазмом принять новые реформы и преобразования. По воспоминаниям И.М. Тарновского, «А.Я. Крассовскому удалось установить с персоналом тесную нравственную связь, основанную на доверии друг к другу и полной откровенности. Не прибегая никогда к официальным замечаниям, выговорам и циркулярам, он сумел повести дело так, что каждый откровенно сознавался перед директором в своих ошибках и упущениях». Было увеличено количество коек, улучшилась учебная и активизировалась клиническая работа,

были созданы условия для научной деятельности. За короткий период времени Антон Яковлевич смог превратить родильный дом в центр научной мысли в деле российского родовспоможения. Под его руководством учреждение достигло образцового для того времени уровня и могло соперничать с лучшими европейскими клиниками. Благодаря стараниям и заботам Крассовского, состояние заведения и уровень оказываемой помощи соответствовали всем требованиям современного акушерства. Данный факт не остался незамеченным, и в родильном доме возрос поток законно рождающих. В связи с ограниченным числом коек и первоначальную специализацию (оказание помощи незаконно рождающим) Антон Яковлевич обратился в Опекунский совет с проектом устройства платного отделения. На вырученные деньги планировалось увеличить число коек для незаконно рождающих. Это была первая попытка в истории российского акушерства оказать сервисную услугу, повысить комфортность пребывания в родовспомогательном заведении.

Под руководством А.Я. Крассовского с 1872 по 1898 годы в родовспомогательном заведении было написано 125 научных работ, в том числе защищено 15 диссертаций. А.Я. Крассовским была разработана принципиально новая методология проведения научных исследований, заключающаяся во всестороннем изучении проблемы с позиций исторического анализа, с обязательным использованием собственных данных, клинических наблюдений, подкрепленных лабораторными и экспериментальными данными, исключающие компиляции.

Празднование 25-летия руководства родовспомогательным заведением 16 января 1896 года, также подводившее определенный итог научной и педагогической деятельности А.Я. Крассовского, явилось знаковым событием не только для акушерского мира, но и для широкой общественности Санкт-Петербурга и России. В адрес юбиляра поступали поздравления практически со всех отдаленных уголков России. На самом торжестве, которое состоялось в зале родовспомогательного заведения, присутствовали великий князь Владимир Александрович и великая княгиня Мария Павловна, почетные опекуны, профессора Медико-хирургической академии и университетов. Государь Император пожаловал юбиляра чином действительного тайного советника. В Медико-хирургической академии была учреждена стипендия его имени. В отчете о праздновании 25-летия служения А.Я. Крассовского в должности директора Надеждинского родовспомогательного заведения было сказано, что «Благодаря трудам и заботам А.Я. Крассовского, Санкт-Петербургское родовспомогательное заведение в настоящее время занимает во всех отношениях одно из первых мест не только в России, но и за границей» [5].

Не менее важной стороной деятельности А.Я. Крассовского по улучшению организации родовспоможения в Санкт-Петербурге была его работа по открытию родильных приютов в разных частях города. Открытие

родильных приютов соответствовало современному подходу по организации медицинской помощи населению. В эти же годы в Санкт-Петербурге профессор С.П. Боткин устраивает первую городскую барачную больницу, вскоре ставшую образцовой в лечебном и научном отношении. Родильный приют представлял собой небольшое (всего несколько коек) родовспомогательное учреждение, имеющее в своем штате квалифицированных акушеров, руководство которыми осуществлял врач. Приюты оказывали бесплатную помощь в родах женщинам преимущественно из беднейших слоев населения. Под непосредственным руководством профессора был разработан проект Устава городских родильных приютов, предусматривающий, в частности, введение единых принципов оказания акушерской помощи. В 1884 году Крассовский становится попечителем родильных приютов. В его непосредственные обязанности входило методическое руководство и инспекция. В родильных приютах был внедрен метод профилактики бленнореи новорожденных инсталляцией в глаза раствора азотнокислого серебра.

По инициативе К.Ф. Славянского и А.Я. Крассовского и под председательством последнего во время празднования 50-летнего юбилея Н.И. Пирогова было создано Московско-Петербургское общество русских врачей в его память. Первый съезд общества в 1888 году, прошедший при непосредственном и деятельном участии Антона Яковлевича, положил начало Пироговским съездам. В Санкт-Петербурге в 1886 году А.Я. Крассовский основал «Журнал акушерства и женских болезней» и Петербургское акушерско-гинекологическое общество. Подобного общества по специальности акушерства и гинекологии в России еще не было. Идея создания общества, по-видимому, появилась еще раньше, когда в 1880 году во вверенном ему родовспомогательном заведении был введен обычай собираться всем врачам один раз в месяц «для научных бесед и обсуждения оперативных и других интересных случаев» [1]. Собиралось около 30-40 врачей из различных учреждений города для обсуждения разнообразных вопросов научного и практического характера. Такие «товарищеские собрания врачей» имели цель научного сообщения и развития коллегиальных отношений. Первое научное заседание общества акушеров-гинекологов состоялось 27 марта 1886 года в здании Санкт-Петербургского родовспомогательного заведения. В своем вступительном слове академик Крассовский отметил, что первое в России общество акушеров-гинекологов «сумеет способствовать дальнейшему развитию и процветанию акушерства в России» [1]. С первых дней своего существования общество организовало свою библиотеку, фонд которой к 1898 году насчитывал около 2782 экземпляров различных изданий (большая часть библиотеки сохранилась и по сей день в родильном доме имени профессора В.Ф. Снегирева). Достойное место в библиотеке занимали труды А.Я. Крассов-

ского. Прежде всего, это «Курс практического акушерства» (СПб., 1865), посвященный «слушателям», выдержавший 4 издания, и «Оперативное акушерство со включением учения о неправильностях женского таза» (СПб., 1879). Четкость изложения, описание и тщательный разбор клинических случаев и вместе с тем простота и доступность изложения сделали эти руководства актуальными для практических врачей и по сей день.

Своим трудом, глубокими энциклопедическими знаниями и научными достижениями А.Я. Крассовский еще при жизни заслужил мировое признание. Он являлся членом-корреспондентом Парижского общества хирургов, Парижской медицинской академии, членом Берлинского, Лейпцигского, Эдинбургского и Бостонского акушерских обществ, а также членом Военно-санитарного общества в Гельсингфорсе.

Но обширная практика, руководство крупнейшим родовспомогательным заведением России, курация городских родильных приютов, заботы, бессонные ночи акушера, научная деятельность не могли для здоровья пройти бесследно.

Лейб-акушер Двора Его Императорского Величества академик А.Я. Крассовский скончался на 77 году жизни 13 апреля 1898 года «от сахарного мочеизнурения и склероза венечных артерий» (актовая запись № 290 метрической книги костела Св. Екатерины). Преемник А.Я. Крассовского И.М. Тарновский, отдавая должное его заслугам перед наукой и отечеством, писал: «Не нам, современникам и сверстникам А.Я. Крассовского судить о значении его на поприще врачебной, учебной, гуманитарной и государственной

деятельности: это принадлежит потомству, истории». И тем не менее заслуги Антона Яковлевича еще при жизни были в полной мере оценены современниками. Он по праву считается основоположником оперативной гинекологии и всего научно-практического акушерства и гинекологии в России. В некрологе, опубликованном в № 17 журнала «Нива» за 1898 год, было отмечено, что «А.Я. Крассовский до последних дней своих продолжал служить своими знаниями и полувековым врачебным опытом многим лицам в серьезных случаях, требовавших его решительного, авторитетного слова... Он приложил особенные старания к тому, чтобы возможно большее количество бедных рожениц имело приют, и вместе с тем заботился о применении всего нового, что могло бы принести пользу страждущим женщинам и способствовать образованию врачей. Благодаря этому родовспомогательное заведение заняло одно из видных мест не только в России, но и за границей, и вместе с тем сделалось школой для молодых врачей, желающих усовершенствоваться в акушерстве» [6].

Для сотрудников родильного дома № 6, носящего имя профессора В.Ф. Снегирева, личность А.Я. Крассовского ассоциируется не только с громкими и по праву заслуженными эпитетами «создателя» и «отца русского акушерства и гинекологии», но прежде всего акушера-гинеколога, работавшего и жившего в стенах учреждения, где до сих пор есть палата с его именем, хранятся его личные вещи, книги. Учреждение бережно хранит все, что связано с трудами академика А.Я. Крассовского и его учеников, использует их богатый опыт клинической и педагогической деятельности.

Литература:

1. Сборник трудов врачей Санкт-Петербургского родовспомогательного заведения. Выпуск VI [Под ред. И.М. Тарновского]. СПб. 1898.
2. Груздев В.С. Краткий очерк истории акушерства и гинекологии в России.

СПб. 1906: 104 с. Рейн Г.Е. Отчет о 30 овариотомиях. СПб. 1885.
3. Избранные вопросы акушерства и гинекологии. Сборник, посвященный 200-летию родильного дома имени профессора В.Ф. Снегирева [Под ред. проф. А.С. Слепых]. М.: Медицина. 1971.

4. Отчет о праздновании 25-летия служения А.Я. Крассовского в должности Надеждинского родовспомогательного заведения. Нива. 1896; 4: 89-90.
5. Некролог. А.Я. Крассовский. Нива. 1898; 17: 338.

References:

1. Collection of doctors works of St. Petersburg obstetrical institution. Issue III [Sbornik trudov vrachej Sankt-Peterburgskogo rodovspomogatel'nogo zavedeniya. Vypusk VI (Pod. red. I.M. Tarnovskogo)]. SPb. 1898 (in Russian).
2. Gruzdev V.S. A short outline of the history of obstetrics and gynecology in Russia [Kratkij ocherk istorii akusherstva

i ginekologii v Rossii]. SPb. 1906: 104 s (in Russian).
3. Rein G.E. Report on 30 ovariectomies [Otchet o 30 ovariectomiyah]. SPb. 1885 (in Russian).
4. Selected questions of obstetrics and gynecology. A collection dedicated to the 200th anniversary of the maternity hospital named after Professor V.F. Snegirev [Sbornik, posvyashchennyj 200-letiyu rodil'nogo doma imeni professora V.F.

5. Report on the celebration of 25th anniversary of A.Ya. Krassovsky in the post of Nadezhdinsky obstetrical institution [Otchet o prazdnovanii 25-letiya sluzheniya A.Ya. Krassovskogo v dolzhnosti Nadezhdinskogo rodovspomogatel'nogo zavedeniya]. Niva. 1896; 4: 89-90 (in Russian).
6. Necrology. A.Ya. Krassovsky [Nekrolog. A.Ya. Krassovskij]. Niva. 1898; 17: 338 (in Russian).

Сведения об авторе:

Логинов Александр Борисович – к.м.н., доцент, зам. главного врача СПб ГБУЗ «РД им. проф. В.Ф. Снегирева»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: улица Маяковского, 5, Санкт-Петербург, Россия, 192014. E-mail: zainulina@yandex.ru.

About the author:

Loginov Alexander Borisovich – PhD, Associate Professor, Deputy Medical Director, V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6; Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, I.P. Pavlov FSPb SMU. Address: ul. Mayakovskogo, 5, Saint Petersburg, Russia, 192014. E-mail: zainulina@yandex.ru.