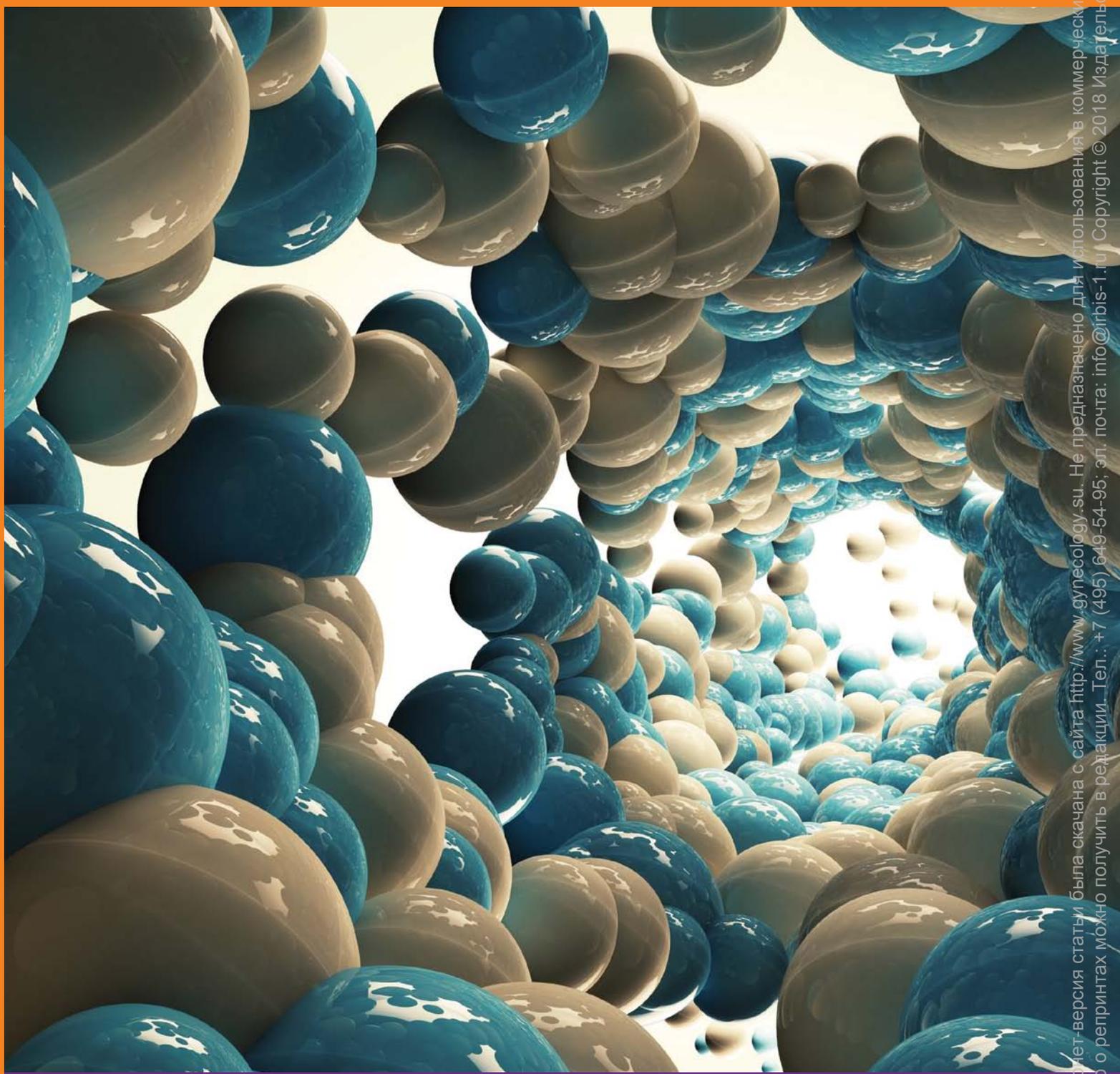


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@libis-1.ru Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

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. НАН РА, 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. Блбуляян (Армения), д.м.н.

И. Ближштейн (Израиль), профессор

Б. Брзнер (Израиль), профессор

А.И. Гус (Москва), профессор, д.м.н.

К. Дадак (Австрия), профессор

И.В. Дуденхаузен (Германия), профессор

Ю.Э. 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. Пурандарз (Индия), профессор, президент FIGO

В.Н. Серов (Москва), академик РАН,

почетный академик АН РБ, 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. Станевич (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.

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

Журнал включен в базу данных Российского индекса науч-

ного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публику-

ются на интернет-сайте Российской универсальной науч-

ной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

Журнал реферирован 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.

Данное издание, выполненное и опублико-

ванное ООО «ИРБИС», содержит статьи,

предназначенные для медицинских работни-

ков 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 спо-

собом) без предварительного письменного

Специализированный журнал для врачей «Акушерство, гинекология и репродукция»

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3

Содержание:

DOI номера: 10.17749/2313-7347.2018.12.3

Новости 3

Оригинальные статьи

Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В., Белоусова Н.Ю., Тетерина Т.А., Яковенко С.А., Апрышко В.П., Фетисова Ю.А., Марилова Н.А., Морозова Е.Г., Овчинникова М.М., Тищенко М.А., Щербатюк Ю.В., Колотовкина А.В., Мискун А.А., Касьянова Г.В., Сичинава Л.Г., Шалина Р.И., Ползиков М.А.

Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®) 5

Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В.

Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии 17

Хурасёва А.Б., Реминная Т.В.

Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза вагинальными таблетками с деквалиния хлоридом 29

Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г., Клейн А.В., Савинова Т.Л., Лебедева Л.М., Бейкин Я.Б.

Характеристика ультраструктуры плаценты при антенатальной гибели плода 36

Научные обзоры

Джобова Э.М.

Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога 48

Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О.

Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения 56

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария Н.А., Москвичёва В.С., Санджиева Л.Н.

К вопросу о пограничных опухолях яичников 64

Суконцева Т.А., Каплина О.Ю.

К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме 72

Клинический случай

Арсланбекова М.О., Хизроева Д.Х., Самбурова Н.В., Егорова Е.С.

Ведение беременности и успешное родоразрешение пациентки с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда и протезированным митральным клапаном 79

Из истории

Макацария А.Д.

Палико Ясонович Кинтрая. К 85-летию со дня рождения 84

Почетный проф. Венского университета 89

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская

Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова

Выпускающий редактор – М.Ю. Андрианова

Менеджер по рекламе – Е.Н. Беляева

Дизайнер – Е.В. Шибкова

Корректор – Н.И. Кононова

Интернет версия – В.Н. Костров,

Т.А. Дорошенко

Журнал издается при научной поддержке

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ.

Зарегистрирован в Государственном

Комитете РФ по печати

Свидетельство о регистрации

СМИ ПИ № ФС77-39270

Отсутствует плата за опубликование

рукописей аспирантов

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

Информация о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются. Данная информация не предназначена для использования в коммерческих целях.

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 RA, 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. Bihulyan (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.W. 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. Malyshekina (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.

A.S. Shkoda (Moscow), 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»

2018 • Vol. 12 • № 3

Contents:

DOI full issue: 10.17749/2313-7347.2018.12.3

News..... 3

Original articles

Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V., Belousova N.Yu., Teterina T.A.,
Yakovenko S.A., Apryshko V.P., Fetisova Yu.A., Marilova N.A., Morozova E.G.,
Ovchinnikova M.M., Tishenko M.A., Sherbatyuk Yu.V., Kolotovkina A.V.,
Miskun A.A., Kasyanova G.V., Sichinava L.G., Shalina R.I., Polzikov M.A.
*Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin
alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-®)*..... 5

Strizhakov A.N., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Pechkurov D.V.
Association between placental insufficiency and manifestations of preeclampsia..... 17

Khuraseva A.B., Reminnaya T.V.
Efficacy of dequalinium chloride vaginal tablets in treatment of bacterial vaginosis..... 29

Chereshnev V.A., Pichugova S.V., Tulakina L.G., Klein A.V., Savinova T.L.,
Lebedeva L.M., Beikin Ya.B.
Ultrastructure of placenta in antenatal fetal death..... 36

Review articles

Dzhobava E.M.
*Oxidative stress, endothelial dysfunction, cytokine imbalance, gonadotropic synergism,
or all about tocopherol in the practice of an obstetrician-gynecologist*..... 48

Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.B., Belousova V.S.,
Bogomazova I.M., Garina A.O.
*The health status of children born through assisted reproductive technologies:
probable risks and possible complications*..... 56

Solopova A.G., Vlasina A.Yu., Makatsariya N.A., Moskvichyova V.S., Sandzhieva L.N.
To the issue of borderline ovarian tumors..... 64

Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu.
On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome..... 72

Clinical cases

Arslanbekova M.O., Khizroeva D.Kh., Samburova N.V., Egorova E.S.
*Pregnancy management and successful delivery in a patient
with Bland-White-Garland syndrome and a prosthetic mitral valve*..... 79

From history

Makatsariya A.D.
Paliko Jasonovich Kintraya. Marking the 85th anniversary of his birthday..... 84

Honorary Prof. of University of Vienna..... 89

Project-manager – E.V. Digevskaya

Managing editor – E.I. Stoinova

Copy editor – M.Yu. Andrianova

Advertising manager – E.N. Belyaeva

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.

Ученые назвали самые полезные витамины для женщин

Как известно, всем людям необходимо достаточное количество витаминов, питаясь здоровой едой. Однако ученые выяснили, что потребности женщин в питании отличаются от мужчин.

Группа исследователей, представляющих Институт Солка в Калифорнии (США), опубликовала список витаминов, которые нужны представительницам прекрасного пола; перечень составлен на основе анализа, охватившего женщин в возрасте от 9 до 50 лет.

Первые позиции заняли витамин А (600-700 мкг в сутки), витамин С (45-75 мкг), витамин К (60-90 мкг), ниацин (12014 мкг), холин (425-3345 мкг), фолиевая и пантотеновая

кислоты. Специалисты отмечают, что доза увеличивается с возрастом. Также в списке указаны витамины группы В, рибофлабин, витамины Е и D.

Ученые объяснили, что с возрастом из-за различных болезней или смены часовых поясов циркадные ритмы сбиваются, и организм оказывается не в состоянии самостоятельно регулировать периоды, в которые нужно переваривать пищу или поддерживать функции метаболизма. Данный сбой в итоге приводит к возникновению различных болезней, связанных не только с системой пищеварения.

По материалам MIGnews.ru

Некоторым женщинам стоит пересмотреть свое отношение к средствам контрацепции

Отечественные ученые выяснили: у 3% российских женщин встречается мутация в гене FV (мутация Лейдена). Это изменение в структуре ДНК может провоцировать венозный тромбоз у представительниц прекрасного пола, пользующихся оральными контрацептивами.

При венозном тромбозе в просвете сосудов образуются патологические

сгустки крови, которые могут попасть в легочные артерии и вызвать их закупорку. Это опасное состояние нередко приводит к смерти. Мутации в гене FV повышают риск тромбоза примерно в 10 раз.

Российские специалисты в течение 3 месяцев обследовали 1166 женщин на предмет наличия мутации Лейдена.

Возраст участниц варьировал от 20 до 45 лет. Ученые обнаружили, что женщинам с этой мутацией стоит отказаться от приема оральных контрацептивов: препараты из данной группы создают у них дополнительный риск развития венозного тромбоза.

По материалам Meddaily.ru

Витамин Д помогает забеременеть и предотвращает выкидыши

Оказывается, нехватка витамина Д опасна не только для костей. Ученые из Национальных институтов здравоохранения США обнаружили, что у женщин, планирующих забеременеть после выкидыша, больше шансов зачать и нормально родить, если в их организме достаточно витамина Д.

Специалисты проанализировали данные примерно 1200 женщин. Уровень витамина Д в крови участниц измеряли

до зачатия и на 8-й неделе беременности. Недостатком витамина Д считался его уровень ниже 30 нг/мл крови. У женщин с нормальной концентрацией витамина Д вероятность беременности оказалась на 10% выше, а вероятность рождения живого ребенка – на 15% выше, чем у участниц с дефицитом витамина.

Повышение концентрации витамина Д на каждые 10 нг/мл у беременных-

ших женщин было связано со снижением риска выкидыша на 12%. Концентрация витамина Д на 8-й неделе беременности не влияла на вероятность выкидыша. Авторы исследования отметили, что выявленная связь не является причинно-следственной. По мнению ученых, необходимы дальнейшие исследования.

По материалам Meddaily.ru

Прием рыбьего жира во время беременности критически важен

Дети женщин, которые принимали во время беременности рыбий жир, быстрее набирают здоровый вес (без лишних жировых отложений) в первые 6 лет жизни. Исследование Университета Копенгагена (Дания) показывает пользу от приема рыбьего жира на последних сроках беременности.

Наблюдения за животными говорят о том, что рыбий жир может влиять на развитие жировых клеток. Ученые собрали группу из 736 беременных, попросив их принимать рыбий жир или оливковое масло каждый день с 24 недели беременности и до первой недели после родов. У родившихся детей оценивали рост, вес, объемы талии и головы 11 раз, начиная с рождения и до возраста 6 лет.

Оказалось, дети, чьи матери принимали рыбий жир, имели выше индекс массы тела, но это не было связано с большим процентом жира. У этих детей фиксировали больше мышечной, костной и жировой массы в целом, т.е. имелся общий эффект стимуляции роста.

По материалам Medlinks.ru

Родившим женщинам жизненно необходимо кормить ребенка грудью

Грудное вскармливание, как известно, полезно для ребенка. Но последние исследования говорят о чрезвычайной пользе вскармливания для матери. Вскармливание может снизить риск инсульта у матери в долгосрочной перспективе, и это преимущество увеличивается пропорционально времени кормления. Таковы выводы по итогам исследования данных 80191 женщины в возрасте наступления постменопаузы. Все участницы исследования имели одного или нескольких детей, и 58% сообщили об истории грудного вскармливания. Из них 51% кормили грудью полгода, 22% – 7-12 месяцев, 27% – более 13 месяцев.

Оказалось, риск инсульта был тем ниже, чем дольше женщины кормили грудью. По сравнению с женщинами, которые не кормили грудью вовсе, женщины, кормившие грудью 1-6 месяцев, имели сниженный риск инсульта на 19%. Риск у кормивших более 13 месяцев падал на 26%.

По материалам Meddaily.ru

Ученые советуют женщинам, желающим зачать ребенка, быть активными

Новое исследование, проведенное в Массачусетском университете (США), показало, что представительницам прекрасного пола, которые хотят завести ребенка, следует уделять 4 часа в неделю интенсивным физическим нагрузкам. Исследователи выяснили, что 240 минут интенсивной физической активности могут повысить фертильность у женщин, переживших выкидыш.

В исследовании приняли участие 1200 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые в течение 6 менструальных циклов пытались завести ребенка. Все женщины пережили минимум 1 выкидыш. Оказалось, что физические упражнения существенно увеличивали у них вероятность зачатия. Специалисты полагают: дело в том, что физическая активность влияет на фертильность на молекулярном уровне.

Эффект зависел от индекса массы тела женщин. Так, участникам с избыточным весом забеременеть помогли регулярные прогулки в течение всего 10 минут. Этим женщинам не обязательно было выполнять упражнения высокой интенсивности. Вероятность зачатия благодаря прогулкам возросла на 82%. Дальнейший анализ показал: у всех женщин, уделявших физической активности минимум 4 часа, шансы забеременеть оказались выше на 69%.

По материалам Daily Mail

Осложнения во время беременности зависят от пола ребенка

Ученые из Кембриджского университета (Великобритания) считают, что по полу будущего ребенка можно предсказать риск тех или иных осложнений. Так, девочки повышают вероятность преэклампсии (осложнения, характеризующегося повышением артериального давления и появлением белка в моче), а мальчики – задержки внутриутробного развития плода, связанной с необходимостью кесарева сечения и неврологическими расстройствами у ребенка.

Специалисты изучили образцы плацент и крови около 4000 матерей. Ученые обнаружили: генетические профили плаценты отличались в зависимости от пола ребенка. Один из генов, активность которого была связана с полом, контролировал уровень важного метаболита – спермина. У женщин, беременных девочками, этого метаболита было больше, а у участниц, которые были беременны мальчиками, меньше. Кроме того, клетки плаценты женщин, беременных мальчиками, оказались восприимчивее к токсическим эффектам препарата, блокирующего производство спермина. По уровню метаболита можно было определить риск осложнений. Высокий уровень спермина был связан с преэклампсией, а низкий – с задержкой развития плода.

По материалам Meddaily.ru

Сила электричества поможет вылечить женщин от сексуальных расстройств

Сексуальная дисфункция у женщин затрагивает до 45% всех представительниц прекрасного пола. Проблема становится особенно актуальной по мере старения. Дисфункция может проявляться по-разному – от невозможности добиться возбуждения, сниженного либидо до отсутствия оргазмов. Лечение подобных проблем крайне затруднительно.

Университет Мичигана (США) предлагает использовать нервную стимуляцию (подобное уже применяют для ле-

чения дисфункции мочевого пузыря). Речь идет о еженедельной нервной стимуляции. Она улучшает сигнальную активность и функционирование нервов в мышцах, контролирующих мочевой пузырь. Нервы, отвечающие за контроль органов таза, исходят из одной зоны в спинном мозге, разветвляясь по телу.

Но электроды для стимуляции помещаются не в область спины, а рядом с большеберцовым нервом в лодыжке. Стимуляцию опробовали на мышцах и

добровольцах. У животных стимуляция (через 15-30 минут после начала сессии) давала мощный приток крови к половым органам. Для клинических испытаний пригласили 9 женщин с сексуальным расстройством. Каждая проходила стимуляцию в течение 12 часов. В итоге у 8 отметили улучшение показателей возбуждения, увлажнения влагалища и достижения оргазма.

По материалам Meddaily.ru

Медики определили самый полезный продукт для беременных

Куриные яйца обязательно должны быть в рационе будущих мам. Яйца снижают риск развития депрессии во время беременности, преждевременных родов и рождения детей с низким весом. К таким выводам пришли эксперты, изучив 18 различных исследований, посвященных рациону питания во время беременности.

Автор изыскания, диетолог Корделия Вудворд говорит: «Яйца – это полезный белок, естественный источник биодоступных питательных веществ и витамина Д, которые являются жизненно важными во время беременности».

«Яйца содержат, пусть и в небольшом количестве, длинноцепочечные жирные кислоты (обычно встречающиеся в морских продуктах), которые связаны с поддержанием здорового веса плода, снижением риска преждевременных родов и развития депрессии у матери. Железо, содержащееся в яйцах, также играет важную роль при беременности, во время которой высока вероятность развития анемии. При этом прием железосодер-

жащих пищевых добавок может спровоцировать запор», – уточняет К. Вудворд.

Согласно выводам ученых, 2 яйца в день обеспечат организм будущей мамы витамином В₁₂, который помогает поддерживать здоровье нервных клеток и эритроцитов, а также участвует в синтезе ДНК; повысят уровень фолатов (соединения фолиевой кислоты), которые участвуют в формировании полноценной плаценты и предотвращают развитие дефектов нервной трубки, таких как расщепление позвоночника, которое происходит в 1 случае на 1000 родов; обеспечат четверть рекомендуемой ежедневной нормы йода; обеспечат 3,7 мкг витамина Д (для беременных ежедневная рекомендованная норма витамина Д составляет 10 мкг), недостаток которого повышает риск развития преэклампсии, гестационного диабета и кесарева сечения.

По материалам Med2.ru

Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®)

Барахоева З.Б.¹, Вовк Л.А.², Зорина И.В.¹, Белоусова Н.Ю.¹,
Тетерина Т.А.¹, Яковенко С.А.^{1,3}, Апрышко В.П.¹, Фетисова Ю.А.²,
Марилова Н.А.², Морозова Е.Г.², Овчинникова М.М.⁴, Тищенко М.А.⁴,
Щербатюк Ю.В.⁴, Колотовкина А.В.⁴, Мискун А.А.⁴, Касьянова Г.В.⁴,
Сичинава Л.Г.^{2,5,6}, Шалина Р.И.^{4,5,6}, Ползиков М.А.⁷

¹ Клиника репродукции человека «АльтраВита»
Россия, 117186, Москва, ул. Нагорная, 4А

² Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя»
Россия, 117209, Москва, Севастопольский проспект, 24, корп. 1

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

⁴ Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»
Россия, 143081, Московская область, 1-ое Успенское шоссе, 111

⁵ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

⁶ ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции
Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 117209, Москва, Севастопольский проспект, 24А

⁷ ООО «АйВиФарма»
Россия, 117246, Москва, Научный проезд, 20, стр. 2

Резюме

Проведено клиническое исследование эффективности и безопасности фоллитропина альфа. Цель исследования: подтвердить терапевтическую эквивалентность биоаналогового фоллитропина альфа (препарат Примапур®) референтному лекарственному препарату (Гонал-ф®) при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Материалы и методы. Многоцентровое, рандомизированное, ослепленное на эмбриологическом этапе, в параллельных группах, сравнительное исследование III фазы (РКИ 754 от 26.10.16/НСТ03088137). 110 пациенток в возрасте 20-35 лет с установленными причинами бесплодия (трубный фактор, мужской фактор) рандомизированы в 2 равные группы по 55 человек. Критерии установления терапевтической эквивалентности: первичная точка – количество аспирированных ооцитов. Основные вторичные точки – количество оплодотворенных ооцитов, количество дней стимуляции, общая доза введенного препарата, частота биохимических и клинических беременностей. Результаты. В ходе исследования было показано, что биоаналоговый фоллитропин альфа эквивалентен оригинальному по количеству аспирированных ооцитов. Также не было обнаружено статистически значимых различий по количеству зрелых и оплодотворенных ооцитов, дней стимуляции, количеству введенного препарата за курс лечения, частоте наступления биохимической и клинической беременности. Заключение. Доказана терапевтическая эквивалентность препаратов Примапур® и Гонал-ф®, содержащих фоллитропин альфа.

Ключевые слова

Фоллитропин альфа, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, биоаналог, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Статья поступила: 18.08.2018 г.; в доработанном виде: 03.09.2018 г.; принята к печати: 28.09.2018 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

Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В., Белоусова Н.Ю., Тетерина Т.А., Яковенко С.А., Апрышко В.П., Фетисова Ю.А., Марилова Н.А., Морозова Е.Г., Овчинникова М.М., Тищенко М.А., Щербатюк Ю.В., Колотовкина А.В., Мискун А.А., Касьянова Г.В., Сичинава Л.Г., Шалина Р.И., Ползиков М.А. Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 5-16. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016.

Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-f®)

Barakhoeva Z.B.¹, Vovk L.A.², Zorina I.V.¹, Belousova N.Yu.¹, Teterina T.A.¹, Yakovenko S.A.^{1,3}, Apryshko V.P.¹, Fetisova Yu.A.², Marilova N.A.², Morozova E.G.², Ovchinnikova M.M.⁴, Tishenko M.A.⁴, Sherbatyuk Yu.V.⁴, Kolotovkina A.V.⁴, Miskun A.A.⁴, Kasyanova G.V.⁴, Sichinava L.G.^{2,5,6}, Shalina R.I.^{4,5,6}, Polzikov M.A.⁷

¹ «AltraVita» Human Reproduction Clinic

4A, ul. Nagornaya, Moscow, 117186, Russia

² Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child»

24, korp. 1, Sevastopolskiy prospekt, Moscow, 117209, Russia

³ Lomonosov Moscow State University

12, str. 1, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

⁴ Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»

111, Pervoe Uspenskoe shosse, Moscow region, 143081, Russia

⁵ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov,

Health Ministry of Russian Federation

1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

⁶ Moscow Center for Family Planning and Reproduction,

Moscow Healthcare Department

24A, Sevastopolskiy prospekt, Moscow, 117209, Russia

⁷ IVFarma LLC

20, str. 2, Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russia

Summary

A clinical study on the efficacy and safety of follitropin alfa has been conducted. *The aim* of the study was to confirm the therapeutic equivalence between the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the reference medication (Gonal-f®) in controlled induction of superovulation within the assisted reproductive technologies (ART) programs. *Materials and methods*. This multicenter, randomized, blind at the embryological stage, in parallel groups, comparative study of phase III (RCT 754 from 26.10.16/NCT03088137) involved 110 women aged 20-35 years with established causes of infertility (tubal factor, male factor). The patients were randomized into 2 equal groups of 55 participants each. The primary end-point for assessing the therapeutic equivalence was the number of aspirated oocytes. The secondary end-points included the number of fertilized oocytes, the number of days of stimulation, the total dose of the injected drug, the occurrence rate of biochemical and clinical pregnancies. *Results*. In this study, the follitropin alfa biosimilar was shown to be equivalent to the original follitropin in terms of the number of aspirated oocytes. Also, no statistically significant differences were found in the number of mature and fertilized oocytes, the days of stimulation, the dose of the drug administered during the treatment, and the rate of the onset of biochemical or clinical pregnancy. *Conclusion*. The therapeutic equivalence between the follitropin alfa containing Primapur® and Gonal-f® has been demonstrated.

Key words

Follitropin alfa, recombinant follicle-stimulating hormone, biosimilar, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies.

Received: 18.08.2018; **in the revised form:** 03.09.2018; **accepted:** 28.09.2018.

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

Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V., Belousova N.Yu., Teterina T.A., Yakovenko S.A., Apyrshko V.P., Fetisova Yu.A., Marilova N.A., Morozova E.G., Ovchinnikova M.M., Tishenko M.A., Sherbatyuk Yu.V., Kolotovkina A.V., Miskun A.A., Kasyanova G.V., Sichinava L.G., Shalina R.I., Polzikov M.A. Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-^f®). *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2018; 12 (3): 5-16 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016.

Corresponding author

Address: 20, str. 2, Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russia.

E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com (Polzikov M.A.).

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются востребованным направлением высокотехнологичной медицинской помощи. Количество циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) год от года увеличивается. Так, только по ОМС в 2017 г. количество циклов ЭКО в РФ составило около 62000, что на 30% больше показателей 2016 г. Наиболее дорогой составляющей стоимости являются препараты фолликулостимулирующего гормона (ФСГ): рекомбинантный ФСГ человека (рФСГч) – фоллитропин альфа и фоллитропин бета [1-4]. Сегодня для этих целей используют препараты зарубежного производства.

В целом, зависимость от зарубежных производителей создает риски, среди которых – возможный дефицит лекарственных препаратов, удорожание лекарств и медицинских услуг. Принимая во внимание эти аспекты, была разработана программа импортозамещения, согласно которой внутренний рынок лекарств в РФ должен быть на 90% наполнен российскими аналогами зарубежных препаратов [5]. В частности, подтверждена экономическая и социальная выгода замены оригинального биологического препарата на его биоаналог с доказанной терапевтической эквивалентностью [6]. Терапевтическую эквивалентность референтному препарату важно показать и для повышения доверия пациентов и

врачей к качеству отечественной фармацевтической продукции, что подчеркнуто в решениях VII Всероссийского конгресса пациентов [7].

Поэтому есть необходимость в обеспечении доступа пациентов к отечественному биоаналоговому фоллитропину альфа. Необходимые исследования и разработки были предприняты в последнее десятилетие [8-11]. Ранее была подтверждена биоэквивалентность по фармакокинетическим параметрам первого в России биоаналогового фоллитропина альфа оригинальному препарату [12]. На сегодняшнем этапе важно с научной и практической точки зрения подтвердить и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Цель исследования: подтвердить терапевтическую эквивалентность биоаналогового фоллитропина альфа (препарат Примапур®) референтному лекарственному препарату (Гонал-ф®) при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах ВРТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования выполнен на основе руководства Европейского медицинского агентства [13] и Минздрава РФ [14]: сравнительное многоцентровое исследование III фазы, рандомизированное, ослепленное на эмбриологическом этапе, в параллельных группах. В исследовании было рандомизировано 110 пациенток в 2 равные группы сравнения, состоявшие из 55 человек.

Первичная точка исследования: общее количество аспирированных ооцитов.

Вторичные точки исследования:

- количество фолликулов ≥ 16 мм на день введения человеческого хорионического гонадотропина (чХГ);
- количество зрелых ооцитов (МII);
- количество оплодотворенных ооцитов;
- число пациенток с переносом эмбриона (дни 2-3);
- число пациенток с переносом бластоцисты (дни 4-5);
- общая доза введенного препарата рФСГч;
- количество дней стимуляции;
- доля пациенток, которым потребовалась коррекция дозы ФСГ на 5-8-й день стимуляции;
- число пациентов, отказавшихся от программы ЭКО/ИКСИ в процессе стимуляции;
- число пациенток, не ответивших на стимуляцию;
- частота биохимических беременностей;
- частота клинических беременностей.

Также исследовали безопасность: собирали количество нежелательных явлений и оценивали иммунотенность.

Основные критерии включения пары в исследование:

- трубный фактор и/или мужской фактор бесплодия;
- возраст от 20 до 35 лет;
- первая или вторая попытка ЭКО/ИКСИ;
- $18 \text{ кг/м}^2 \leq$ индекс массы тела (ИМТ) $\leq 30 \text{ кг/м}^2$;
- сывороточный уровень ФСГ $< 10 \text{ МЕ/л}$;
- сывороточный уровень эстрадиола (Е2) $< 50 \text{ пг/мл}$;
- сывороточный уровень антимюллера гормона (АМГ) $\geq 1,0 \text{ нг/мл}$;
- количество антральных фолликулов (АFC) ≤ 15 ;
- наличие матки, анатомически и функционально способной к вынашиванию беременности (в т.ч. отсутствие патологии эндометрия);
- наличие двух яичников, доступных для аспирации фолликулов;
- отсутствие противопоказаний к программе ЭКО/ИКСИ [15].

Протокол контролируемой индукции суперовуляции приведен на рис. 1. Поскольку для оценки эффективности двух препаратов протокол лечения должен быть обязательно единым в двух группах, протокол контролируемой индукции суперовуляции был для всех пациенток одинаков: короткий, с применением антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Первые 5 дней всем пациенткам назначали одинаковую дневную дозу исследуемого препарата и препарата сравнения, равную 150 МЕ (МЕ – международные единицы); далее на 5-8 дни была возможна корректировка первоначально выбранной дозы в зависимости от развивающегося ответа яичников на проводимую терапию, а также в эти дни и планировали введение антагониста ГнРГ. Триггер овуляции назначали не позднее, чем на 16-й день стимуляции; при росте множественных фолликулов и возможном риске развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)

назначали альтернативный индуктор – агонист ГнРГ. Оплодотворение проводили методами ИКСИ/ЭКО, перенос эмбрионов проводили на 3-й или 5-й дни развития.

Для статистического анализа эффективности и безопасности использовали стандартный пакет статистических программ SPSS версии 22.0. Количественные данные, полученные в ходе исследования, проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка и F-теста на равенство дисперсий. Для переменных, соответствующих нормальному распределению, рассчитаны средние значения, стандартное отклонение среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения двух групп нормально распределенных количественных данных между собой использовали t-критерий Стьюдента, при отличии распределения от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Те же самые подходы применяли к парным критериям при сравнении признаков в динамике (парный t-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона для парных сравнений). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Для межгрупповых сравнений по качественным признакам использован точный критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Сравнение двух пропорций проводили с помощью z-критерия; 95% доверительный интервал (95% ДИ) для пропорций, выраженных бинарными переменными, был рассчитан методом Клоппера-Пирсона.

Для обеспечения мощности исследования не менее 80% при уровне значимости $\alpha = 0,05$, возможном стандартном отклонении количества полученных ооцитов, равном $\sigma = 6$, значении порога эквивалентности $d = 3,4$ ооцита, необходимый объем выборки для каждой группы (nA) составлял 55 человек, всего 110 человек.

Клиническое исследование было 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).

Результаты и обсуждение

В ходе клинического исследования было скринировано 118 пациенток, 110 из которых было рандомизировано для проведения терапии в группах сравнения.

В исследование включали пары со следующими установленными причинами бесплодия: наличие трубного фактора и/или мужского фактора, нормальные уровни гормонов, нормальный ИМТ, а также отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО. Таким образом, для проверки гипотезы эквивалентности двух препаратов по критериям включения в исследование отбирали женщин с достаточным овариальным резервом и предполагаемым нормальным ответом на стимуляцию в программе ВРТ.

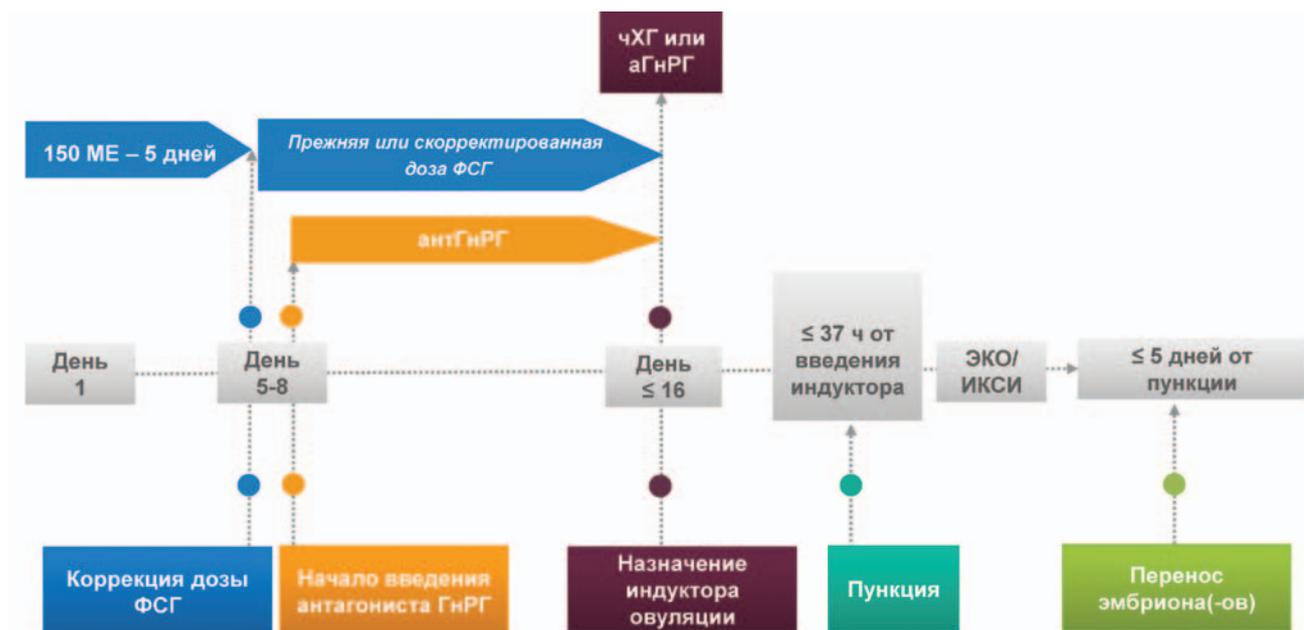


Рисунок 1. Протокол контролируемой индукции суперовуляции.

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; МЕ – международные единицы; чХГ – человеческий хорионический гонадотропин; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона; антГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг гормона; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Figure 1. Protocol for the controlled induction of superovulation.

Note: ФСГ – follicle-stimulating hormone; МЕ – international units; чХГ – human chorionic gonadotropin; ГнРГ – gonadotrophin releasing hormone; аГнРГ – agonist of gonadotrophin releasing hormone; антГнРГ – antagonist of gonadotrophin releasing hormone; ЭКО – in vitro fertilisation; ИКСИ – intracytoplasmic sperm injection.

Рандомизированных пациенток – 110. Скринированных пациенток – 118

	Прималур® N=55	Гонал-ф® N=55
Возраст, лет	31,3 ± 2,68	30,0 ± 2,71
ИМТ, кг/м ²	22,0 ± 2,69	22,3 ± 3,06
Продолжительность бесплодия (мес.)	46,4 ± 32,4	36,9 ± 26,6
AFC	11,2 ± 3,2	12,4 ± 2,4
АМГ, нг/мл	4,57 ± 2,96	5,47 ± 3,82
ФСГ, МЕ/л	6,46 ± 1,86	6,76 ± 1,89
Эстрадиол, пг/мл	35,87 ± 12,67	33,82 ± 12,45
Причина бесплодия, n (%)		
Трубное бесплодие	21 (38,2%)	18 (32,7%)
Мужской фактор	21 (38,2%)	27 (49,1%)
Трубное бесплодие + мужской фактор	13 (23,6%)	10 (18,2%)

Различия между группами статистически недостоверны.

Рисунок 2. Демографические, антропометрические данные, овариальный резерв пациенток, включенных в клиническое исследование.

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; AFC – количество антральных фолликулов; АМГ – антимюллеров гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Figure 2. Anthropometric/clinical characteristics and the ovarian reserve levels in patients included in the study.

Note: ИМТ – body mass index; AFC – the number of antral follicles; АМГ – anti-Mullerian hormone; ФСГ – follicle-stimulating hormone.

По демографическим, антропометрическим данным, в том числе и по овариальному резерву, обследованные группы не различались (рис. 2).

В группе пациенток, получавших терапию препаратом Примапур®, было получено $12,16 \pm 7,28$ яйцеклетки, в группе оригинального препарата Гонал-ф® – $11,62 \pm 6,29$; 95% ДИ разности между средними значениями аспирированных ооцитов соответствовал принятой гипотезе о пороге эквивалентности препаратов $\pm 3,4$ ооцита и составил $[-2,026; 3,116]$. Таким образом, экви-

валентность препаратов была доказана с вычисленной достоверностью $p = 0,002$ (рис. 3).

Следует отметить, что оценка терапевтической эквивалентности препаратов по сравнению общего количества аспирированных ооцитов в двух группах соответствует как российским, так и международным требованиям. Порог эквивалентности двух сравниваемых препаратов, равный $\pm 3,4$ ооцита, был выбран на основании данных существующих международных исследований эффективности терапии при ВРТ с участием

Популяция	Примапур® (среднее±СО), N=55	Гонал-ф® (среднее±СО), N=55	Разность между средними значениями (среднее±СО)	Достоверность эквивалентности*	95% доверительный интервал разности между средними значениями	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ИТТ (n=110)	12,16±7,28	11,62±6,29	0,546±1,297	0,002	-2,026	3,116

*Достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия статистически недостоверны.

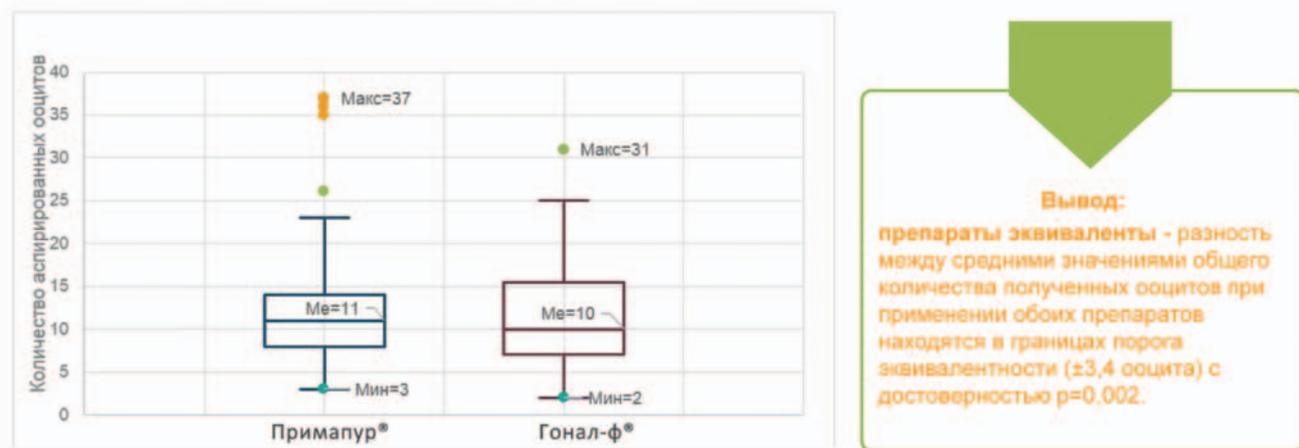


Рисунок 3. Статистические данные обсчета первичной точки исследования: сравниваемые препараты Примапур® и Гонал-ф® эквивалентны по количеству аспирированных ооцитов.

Figure 3. The primary end-point results showing the equivalence between Primapur® and Gonal-f® in terms of aspirated oocytes.

Критерий	Примапур® (среднее±СО), N=55	Гонал-ф® (среднее±СО), N=55	Разность между средними значениями (среднее±СО)	Достоверность различия между средними*	95% доверительный интервал разности между средними значениями	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Ооциты (MII стадия)	9,64±6,27	9,86±5,55	0,218±1,129	0,617	-2,455	2,019
Оплодотворенные ооциты (2PN)	8,13±6,61	8,76±5,85	0,636±1,190	0,445	-2,995	1,723
Общая доза введенного ФСГ (МЕ)	1532,7±267,2	1517,9±255,2	14,9±49,8	0,488	-83,9	113,6
Дней стимуляции	9,75±1,08	9,73±1,03	0,018±0,201	0,629	-0,379	0,416

*Достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия статистически недостоверны.

Рисунок 4. Статистические данные обсчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по количеству получаемых зрелых и оплодотворенных ооцитов, общей дозе введенных препаратов и количеству дней стимуляции.

Figure 4. The secondary end-points results showing no significant differences between Primapur® and Gonal-f® for the number of mature and fertilized oocytes, the total dose of injected drugs, and the number of days of stimulation.

женщин с нормальным овариальным резервом, в циклах с антагонистами ГнРГ и стартовой дозой ФСГ, равной 150 МЕ [16-22].

При анализе вторичных точек в группах сравниваемых препаратов (Примапур® и Гонал-ф®) не наблюдалось статистически значимой разницы ($p < 0,05$) по количеству зрелых ооцитов на стадии развития МII –

$9,64 \pm 6,27$ и $9,86 \pm 5,55$ ооцита, оплодотворенных ооцитов с двумя пронуклеусами (2PN) – $8,13 \pm 6,61$ и $8,76 \pm 5,85$, введенной средней дозе препаратов – $1532,7 \pm 267,2$ и $1517,9 \pm 255,2$ МЕ и дней стимуляции – около 10 дней в каждой подгруппе (рис. 4).

В исследовании было рандомизировано 110 пациенток, что составляет так называемую ИТТ-популяцию

Популяция РР (N=98)	Примапур® N=49	Гонал-ф® N=49	Достоверность различия*
Перенос эмбрионов (3-й день)	11 (22,4%)	9 (18,4%)	0,623
Перенос эмбрионов (5-й день)	38 (77,6%)	40 (81,6%)	0,623

* Достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия статистически недостоверны.

Рисунок 5. Статистические данные обчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по количеству проведенных переносов на 3-й и 5-й день развития эмбрионов.

Figure 5. The secondary end-point results showing no significant difference between Primapur® and Gonalf® for the number of embryo transfers on days 3 and 5 of their development.

Частота наступления биохимической беременности (уровень чХГ ≥ 25 мЕд/мл, 12-17-й день после переноса эмбрионов)

	Примапур®	Гонал-ф®	Разность [95% доверительный интервал]	P* критерий χ^2
ИТТ-популяция (N=110)	N=55 17 (30,9%) [18,7; 43,1]%	N=55 18 (32,7%) [20,3; 45,1]%	-1,8% [-19,2; 15,6]%	0,838
РР-популяция (N=98)	N=49 17 (34,7%) [21,4; 48,0]%	N=49 18 (36,7%) [23,2; 50,2]%	-2,0% [-21,0; 17,0]%	0,833

* Достоверность различия между пропорциями в выборках не является статистически значимой.

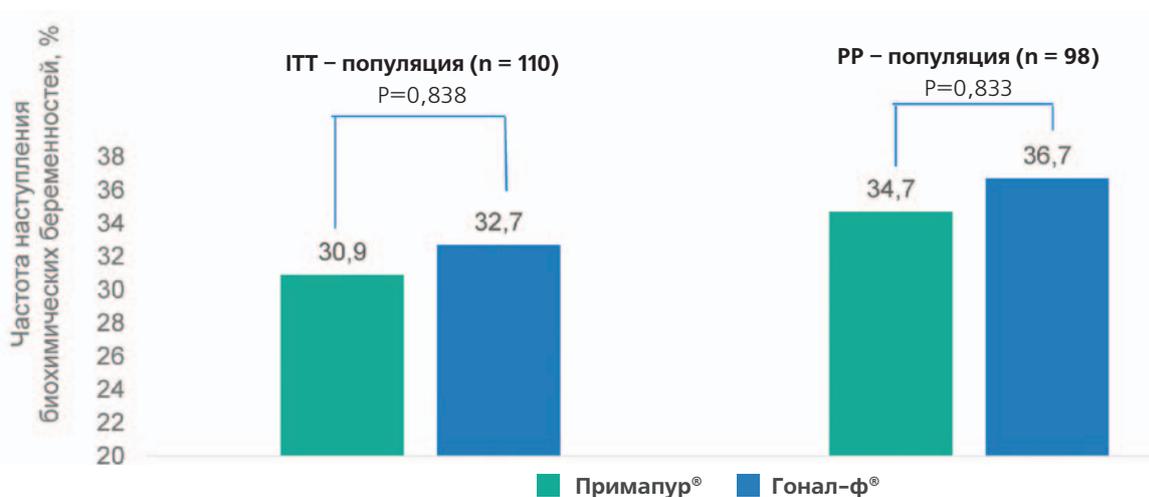


Рисунок 6. Статистические данные обчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по частоте наступления биохимической беременности.

Figure 6. The secondary end-point results showing no significant difference between Primapur® and Gonalf® for the occurrence rate of biochemical pregnancy.

(англ. Intention-to-Treat – выборка субъектов, выразивших желание лечиться в рамках клинического исследования и принявших исследуемый препарат хотя бы 1 раз [23]). Перенос эмбрионов был произведен 98 пациенткам, составивших PP-популяцию (англ. Per Protocol – все пациенты, выполнившие требования протокола [24]), по 49 переносов эмбрионов в каждой группе. Среднее количество перенесенных эмбрионов в каждой группе составило 1,2. Количество переносов на 3-й и 5-й дни развития эмбрионов статистически не различалось между исследуемыми препаратами и составляло около 20% на 3-й день развития и около 80% на 5-й день развития (рис. 5).

Другой важной вторичной точкой исследования была оценка частоты биохимической беременности, что соответствовало по протоколу исследования определяемому уровню ХГ на 12-17 дни после переноса эмбриона более 25 мЕд/мл в сыворотке крови.

При расчете на популяцию пациенток с переносом эмбриона (PP-популяцию) в группе Примапур® частота наступления биохимической беременности составила

34,7% (или 17 беременностей), в группе Гонал-ф® – 36,7% (или 18 беременностей), что не являлось статистически значимым различием между сравниваемыми группами (рис. 6).

Частоту наступления клинической беременности оценивали не ранее, чем на 10-й неделе после переноса эмбриона по наличию плодного яйца в полости матки при ультразвуковом исследовании. При расчете на популяцию пациенток с переносом эмбриона (PP-популяцию), которых было в исследовании 98 (по 49 в каждой сравниваемой группе), в группе использовавших Примапур® частота наступления клинической беременности составила 26,5% (или 13 развивающихся беременностей), в группе использовавших Гонал-ф® – 32,7% (или 16 развивающихся беременностей), что не являлось статистически значимым различием между группами (рис. 7). Сбор данных об исходах беременностей еще продолжается, так как роды не у всех пациенток разрешились на момент подготовки данной статьи.

Безопасность сравниваемых препаратов также оказалась сопоставимой. Так, отмена переносов из-за

Частота наступления клинической беременности (10-я неделя от переноса эмбрионов)

	Примапур®	Гонал-ф®	Разность [95% доверительный интервал]	P* критерий X ²
ИТТ-популяция (N=110)	N=55 13 (23,6%) [12,4; 34,8]%	N=55 16 (29,1%) [17,1; 41,1]%	-0,55% [-22,0; 11,0]%	0,516
PP-популяция (N=98)	N=49 13 (26,5%) [14,1; 38,9]%	N=49 16 (32,7%) [19,6; 45,8]%	-0,62% [-24,3; 11,9]%	0,507

* Достоверность различия между пропорциями в выборках не является статистически значимой.

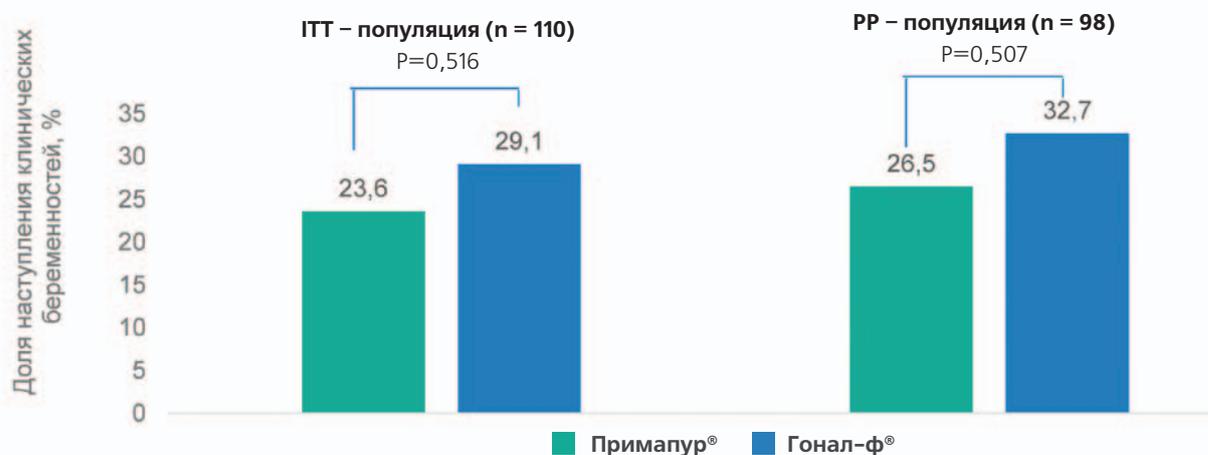


Рисунок 7. Статистические данные обсчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по частоте наступления клинической беременности.

Figure 7. The secondary end-point results showing no significant difference between Primapur® and Gonal-F® for the occurrence rate of clinical pregnancy.

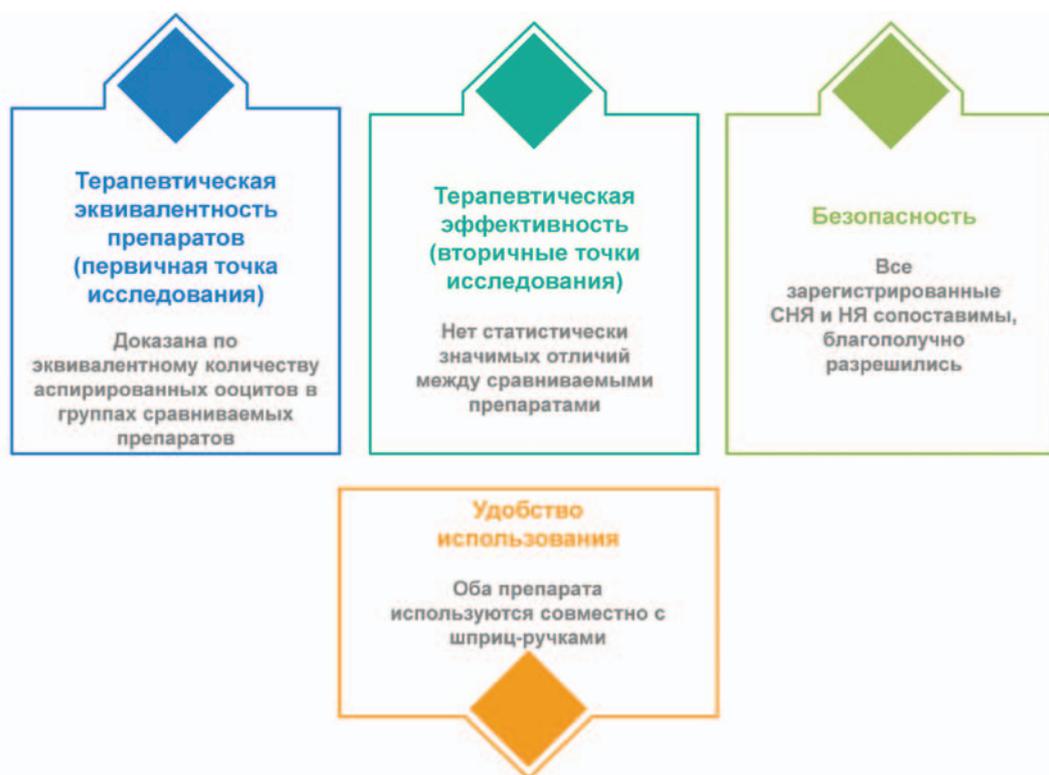


Рисунок 8. Выводы по результатам проведенного клинического исследования III фазы препарата Примапур® в сравнении с Гонал-ф®.

Figure 8. Conclusions on the results of the present Phase III clinical trial of Primapur® and Gonalf®.

риска развития СГЯ состоялась в двух случаях в каждой сравниваемой группе. Два случая развития СГЯ легкой степени наблюдали в группе с применением препарата Примапур® во время стимуляции. Другие нежелательные явления были схожи и классифицировались как явления, характерные для наступившей беременности, либо для контролируемой индукции суперовуляции.

Серьезные нежелательные явления включали в себя 4 госпитализации. В группе препарата Примапур® это была ятрогенная травма мочевого пузыря при трансвагинальной пункции яичников, а также госпитализация из-за угрозы прерывания беременности. В группе Гонал-ф® наблюдались 2 госпитализации из-за развития СГЯ на фоне беременности.

Случаев эктопических беременностей в ходе исследования зарегистрировано не было. Частота зарегистрированных многоплодных беременностей оказалась одинаковой в группах сравнения: 1 (1,82%) случай в группе исследуемого препарата Примапур® и 1 (1,82%) случай в группе препарата сравнения Гонал-ф®.

Кровь пациенток исследовали на наличие антител к ФСГ до начала стимуляции и после завершения программы. Не было обнаружено новых случаев появления антител к ФСГ. В одном случае антитела к ФСГ существовали у пациентки до стимуляции, и уровень их не увеличился после окончания программы ЭКО.

Следует отметить, что оба препарата применяли в виде шприц-ручек, удобство использования которых оценили все пациентки в исследовании (рис. 8). Шприц-ручка препарата Примапур®, разработанная в Российской Федерации, позволяет устанавливать разовую дозу рФСГ в диапазоне от 0 до 300 МЕ с минимальным шагом ее изменения, равным 5 МЕ. Точность минимальной дозы 5 МЕ соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E), предъявляемым к многодозовым устройствам-инжекторам [25].

Выводы

1. После анализа первичной точки исследования – количества аспирированных ооцитов – доказана терапевтическая эквивалентность сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф®.
2. После анализа вторичных точек не было обнаружено статистически значимых отличий между сравниваемыми препаратами. Все нежелательные явления в ходе исследования сопоставимы в двух группах и благополучно разрешились.

Заключение

Выполненное многоцентровое клиническое исследование по сравнению рекомбинантных препаратов, содержащих ФСГ, является самым масштабным и детальным исследованием III фазы, проведенным в

России в области репродуктивного здоровья человека. Эта статья является первым сообщением о его результатах. Полный анализ данных в настоящее время готовится к публикации.

Ожидаемый выход на рынок препарата биоаналогового фоллитропина альфа, полностью разработанного и произведенного в России, повысит доступ-

ность программ ВРТ для пациентов. Тот факт, что Примапур® помимо подтверждения биоэквивалентности получил базу, подтвердившую с позиций доказательной медицины его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, крайне важно для его последующего использования в повседневной врачебной практике.

Литература:

- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Дзанаева А.В., Омеляновский В.В., Кагермазова С.А. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015;8 (2): 38-42. DOI: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.038-042.
- Кирсанова О.В., Омеляновский В.В. Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2018; 11 (1): 50-5. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.
- Резолюции VII Всероссийского конгресса пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2016; 9 (4): 54-63.
- Воробьев И.И., Ковнир С.В., Орлова Н.А., Ходак Ю.А., Ползиков М.А. Составы растворов биологически активного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015; 13: 122-6.
- Воробьев И.И., Проскурина О.В., Ходак Ю.А., Государев А.И., Семихин А.С., Бырихина Д.В., Ползиков М.А. Физико-химические свойства, токсичность и специфическая активность биоаналогового фоллитропина альфа. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016; 50 (11): 35-42.
- Воробьев И.И., Семихин А.С., Ползиков М.А. Биоаналоговый фоллитропин альфа: от разработки до клинических испытаний. XXVII Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»: тезисы докладов. *Санкт-Петербург.* 2017: 105.
- 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): 116-26.
- Тюлькина Е.Е., Гордеев И.Г., Гребенкин Д.Ю. и др. Сравнительное рандомизированное перекрестное исследование переносимости и фармакокинетики препаратов Примапур® и Гонал-ф® при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2017: 80 (4): 13-7.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). *EMA.* 2012; 2013: 597110.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 4. *М.: Полиграф-Плюс.* 2014: 172 с.
- Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2013 № 27010). URL: http://disuria.ru/_id/3/324_Pr107nMZ300812.pdf. [Дата доступа: 12.09.2018].
- Marci R., Caserta D., Lisi F. et al. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (2): 109-12.
- Hamdine O., Eijkemans M.J., Lentjes E.W. et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2015; 30 (1): 170-8.
- Rombauts L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24 (8): 343-9.
- Rettenbacher M., Andersen A.N., Garcia-Velasco J.A. et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online.* 2015; 30 (5): 504-13.
- Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1): 1.
- Moon S.Y., Choi Y.S., Ku S.Y. et al. Comparison of the efficacy and safety of a new recombinant human follicle-stimulating hormone (DA-3801) with follitropin-alpha (Gonal-f®) in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33 (3): 305-15.
- La Marca A., Papaleo E., Grisendi V. et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG.* 2012; 119 (10): 1171-9.
- Dic. Academic. URL: https://universal_ru_en.academic.ru/343282/intention_to_treat. [Accessed: 12.08.2018].
- Dic. Academic. URL: <https://translate.academic.ru/per-protocol/ru>. [Accessed: 12.08.2018].
- Подкорытов А.Б., Жилыев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (4): 35-42.

References:

- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Dzhanayeva A.V., Omelyanovskiy V.V., Kagermazova S.A. Principles of drug import replacement. [Principy importozameshcheniya lekarstvennyh preparatov]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2015;8 (2): 38-42.

- DOI: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.038-042 (in Russian).
6. Kirsanova O.V., Omelyanovskiy V.V. Analysis of the problem of regulating access to biosimilars and ways to solve them. [Analiz problemy regulirovaniya dostupa k biosimilyaram i puti resheniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018; 11 (1): 50-5. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055 (in Russian).
 7. Resolutions of the VII All-Russian Congress of Patients. [Rezolyucii VII Vserossijskogo kongressa pacientov]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2016; 9 (4): 54-63 (in Russian).
 8. Vorobyev I.I., Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak Yu.A., Polzikov M.A. Solution compositions of biologically active recombinant human follicle-stimulating hormone. [Sostavy rastvorov biologicheskii aktivnogo rekombinantnogo follikulostimuliruyushchego gormona cheloveka]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2015; 13: 122-6 (in Russian).
 9. Vorobyev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A., Gosudarev A.I., Semihin A.S., Birikhina D.V., Polzikov M.A. Physicochemical properties, toxicity and specific activity of biosimilar follitropin alfa. [Fiziko-himicheskie svoystva, toksichnost' i specificheskaya aktivnost' bioanalogovogo follitropina al'fa]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2016; 50 (11): 35-42 (in Russian).
 10. Vorobiev I.I., Semihin A.S., Polzikov M.A. Biosimilar follitropin alfa: from development to clinical trials. [Bioanalogovyy follitropin al'fa: ot razrabotki do klinicheskikh ispytanij. XXVII Ezhegodnaya mezhdunarodnaya konferenciya RARCh «Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra»: tezisy dokladov. *Sankt-Peterburg*. 2017: 105 (in Russian).
 11. Vorobyev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017. [Proizvodstvo novogo bioanalogovogo follitropina al'fa v Rossii – eto uzhe real'nost' v 2017 godu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (3): 116-26 (in Russian).
 12. Tyulkina E.E., Gordeev I.G., Grebenkin D.Yu. et al. A comparative randomized cross-over study of the tolerability and pharmacokinetics of Primapur® and Gonal-f® preparations with a single subcutaneous injection to healthy volunteers. [Sravnitel'noe randomizirovannoe perekrestnoe issledovanie perenosimosti i farmakokinetiki preparatov Primapur® i Gonal-f® pri odnokratnom podkozhnom vvedenii zdorovym dobrovol'cam]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017; 80 (4): 13-7 (in Russian).
 13. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). *EMA*. 2012; 2013: 597110.
 14. Guideline for drugs examination. [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. Tom 4. *Moskva: Polygraph-Plus*. 2014: 172 s (in Russian).
 15. Order of Health Ministry of Russian Federation from 30.08.2012 № 107n «On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use» (Registered in Justice Ministry of Russia on February 12, 2013 No. 27010). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 30.08.2012 № 107n «O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij, protivopokazaniy i ogranicheniyah k ih primeneniyu» (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 12.02.2013 № 27010)] (in Russian). URL: http://disuria.ru/_ld/3/324_Pr107nMZ300812.pdf. [Accessed: 12.09.2018].
 16. Marci R., Caserta D., Lisi F. et al. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (2): 109-12.
 17. Hamdine O., Eijkemans M.J., Lentjes E.W. et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2015; 30 (1): 170-8.
 18. Rombauts L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2007; 24 (8): 343-9.
 19. Rettenbacher M., Andersen A.N., Garcia-Velasco J.A. et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30 (5): 504-13.
 20. Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14 (1): 1.
 21. Moon S.Y., Choi Y.S., Ku S.Y. et al. Comparison of the efficacy and safety of a new recombinant humanfollicle-stimulating hormone (DA-3801) with follitropin-alpha (Gonal-f®) in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007; 33 (3): 305-15.
 22. La Marca A., Papaleo E., Grisendi V. et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG*. 2012; 119 (10): 1171-9.
 23. Dic. Academic. URL: https://universal_ru_en.academic.ru/343282/intention_to_treat. [Accessed: 12.08.2018].
 24. Dic. Academic. URL: <https://translate.academic.ru/per-protocol/ru>. [Accessed: 12.08.2018].
 25. Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU. [Shpric-ruchka dlya samostoyatel'nogo vvedeniya rastvora follitropina al'fa s minimal'nyim shagom ustanavlivaemoj dozy 5 ME]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (4): 35-42 (in Russian).

Сведения об авторах:

Барахоева Зарема Бекхановна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Вовк Людмила Анатольевна – врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Зорина Ирина Вадимовна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Белоусова Надежда Юрьевна – врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Тетерина Татьяна Александровна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Яковенко Сергей Александрович – Генеральный директор Клиники репродукции человека «АльтраВита»; к.ф.-м.н., кафедра биофизики физического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
 Апрышко Валентина Петровна – к.б.н., зав. эмбриологической лабораторией, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Фетисова Юлия Андреевна – врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Марилова Нина Александровна – к.м.н., врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Морозова Екатерина Геннадьевна – врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Овчинникова Мария Михайловна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Тищенко Марина Александровна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Щербатюк Юлия Владимировна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Колотовкина Александра Владимировна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Мискун Анна Анатольевна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Касьянова Галина Викторовна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».

Сичинава Лали Григорьевна – акушер-гинеколог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя»; д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ».

Шалина Раиса Ивановна – акушер-гинеколог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»; д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ».

Ползиков Михаил Александрович – к.х.н., Генеральный директор ООО «АйВиФарма». E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.

About the authors:

Barakoeva Zarema Bekkhanovna – PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Vovk Lyudmila Anatolyevna – Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Zorina Irina Vadimovna – PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Belousova Nadezhda Yurievna – Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Teterina Tatyana Alexandrovna – PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Yakovenko Sergey Aleksandrovich – PhD, General Director, «AltraVita» Clinic for Human Reproduction; Department of Biophysics, Faculty of Physics, Lomonosov MSU.

Aprishko Valentina Petrovna – PhD, Head of Embryology Laboratory, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Fetisova Julia Andreevna – Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Marilova Nina Alexandrovna – PhD, Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Morozova Ekaterina Gennadievna – Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Ovchinnikova Maria Mikhailovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Tishchenko Marina Alexandrovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Sherbatyuk Yulia Vladimirovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Kolotovkina Alexandra Vladimirovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Miskun Anna Anatolyevna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Kasyanova Galina Viktorovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Sichinava Lali Grigoryevna – Obstetrician-gynecologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child»; MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, RNRMU n.a. N.I. Pirogov HM of RF; Moscow Center for Family Planning and Reproduction.

Shalina Raisa Ivanovna – Obstetrician-gynecologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»; MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, RNRMU n.a. N.I. Pirogov HM of RF; Moscow Center for Family Planning and Reproduction.

Polzikov Mikhail Aleksandrovich – PhD, General Director, IVFarma LLC. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.

Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии

Стрижаков А.Н.¹, Тезиков Ю.В.², Липатов И.С.², Печкуров Д.В.²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Цель исследования: объективизация связи формирования плацентарной недостаточности (ПН) с манифестацией клинических вариантов преэклампсии (ПЭ) для выбора единых подходов к профилактике плацента-ассоциированной патологии. **Материалы и методы.** Исследование проводили в 2 этапа. На первом клинико-статистическом этапе сопоставляли динамику частоты ПЭ и ПН по данным Росстата и крупного регионального перинатального центра за последние 25 лет; проведена сравнительная оценка тестов клинической эпидемиологии наиболее информативных предикторов данных осложнений беременности. На втором этапе для объективизации общности формирования ПН и ПЭ выполнено проспективное исследование 140 беременных высокого риска тяжелых форм ПН. Проанализированы результаты обследования 2 групп: I – 68 женщин с изолированной ПН; II – 72 женщины с ПН в сочетании с ранней и поздней ПЭ. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности. Использовали методы иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов, морфологическое исследование плацент. **Результаты.** Анализ частоты ПН и ПЭ как в популяции, так и в стационаре III уровня свидетельствует об их корреляции с эпидемиологической точки зрения. Выявленная сопоставимость информативности маркеров-предикторов ПЭ и ПН по важнейшим операционным характеристикам клинической эпидемиологии доказывает отсутствие патогномичности ранних предикторов и подтверждает общие механизмы развития плацента-ассоциированных осложнений беременности. В группе беременных высокого риска декомпенсации ПН реализация ПЭ составила 51% (ранняя – 72%, поздняя – 28%), при этом тяжелая ПЭ – 18%, умеренная – 33%. Полученные данные подтвердили, что манифестация ранней ПЭ патогенетически тесно связана со структурно-функциональными нарушениями в эмбрио(фето)плацентарном комплексе на ранних сроках, в то время как поздняя ПЭ – с альтерацией фетоплацентарного комплекса на последующих этапах беременности, синергическим действием экстрагенитальной и акушерской патологии. Прогностическая модель ПЭ объективизировала связь состояния плаценты с реализацией ПЭ. **Заключение.** Выделение общих патогенетически значимых «управляемых» факторов риска позволяет стратифицировать беременных с ранних сроков гестации для дифференцированного персонализированного проведения единой превентивной монотерапии плацента-ассоциированной патологии. Представленный подход к ведению беременности высокого риска полностью соответствует принципам модели 4П-медицины.

Ключевые слова

Плацентарная недостаточность, ранняя и поздняя преэклампсия, гемохориальный тип плаценты, эмбриоплацентарная дисфункция, единый подход к профилактике, модель 4П-медицины.

Статья поступила: 11.09.2018 г.; в доработанном виде: 24.09.2018 г.; принята к печати: 01.10.2018 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

Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Печкуров Д.В. Связь плацентарной недостаточности с манифестацией различных клинических вариантов преэклампсии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 17-28. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.017-028.

Association between placental insufficiency and manifestations of preeclampsia

Strizhakov A.N.¹, Tezikov Yu.V.², Lipatov I.S.², Pechkurov D.V.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

² Samara State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia

Summary

Aim. Provide evidence for the connection between placental insufficiency and preeclampsia and rationalize a unified approach to the prevention of placenta associated disorders. **Materials and methods.** The study was carried out in two stages. At the first (clinical statistical) stage, the incidence rates of preeclampsia (PE) and placental insufficiency (PI) were compared based on the data from Rosstat and from a regional perinatal center for the past 25 years; the most informative predictors of PI and PE were compared using the known clinical epidemiological tests. At the second stage, a prospective study of 140 high-risk pregnant patients with severe PI was carried out to confirm and generalize the hypothesis on the common predictors of PI and PE. Two groups of patients were compared: I – 68 women with isolated PI and II – 72 women with PI combined with early- or late-onset PE. The control group included 30 women with uncomplicated pregnancy. Immunoenzyme assays, immunofluorescence, biochemical analyses, and morphological studies of placenta were used. **Results.** The incidence rates of PI and PE, both in the communities and in the tertiary care hospital, pointed to their inter-correlation. This similarity of informative values of PI and PE predictors related to the most important operational characteristics of clinical epidemiology indicates the lack of pathognomonic significance of the early predictors and, on the other hand, supports the concept of the common mechanisms of placenta-associated pregnancy complications. In pregnant women with a high risk of PI decompensation, PE developed in 51% of cases (early-onset – 72%, late-onset – 28%); of those, 18% were diagnosed with severe PE, and 33% – with moderate PE. The obtained data confirm that the manifestation of early-onset PE is pathogenetically related to structural and functional disorders of the early fetoplacental complex (FPC), while late-onset PE is associated with FPC changes in the subsequent stages of pregnancy, and with a synergistic effect of extragenital and obstetrical pathology. The proposed predictive model of PE connects the manifestation of PE with the status of the placenta. **Conclusion.** The knowledge of pathogenetically significant risk factors allows for stratifying pregnant women in order to conduct a common preventive monotherapy of placenta associated disorders. The present approach to the management of high-risk pregnancy is in line with the principles of 4P-medicine.

Key words

Placental insufficiency, early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, hemochorial placenta, fetoplacental dysfunction, unified approach, prevention, 4P-medicine.

Received: 11.09.2018; **in the revised form:** 24.09.2018; **accepted:** 01.10.2018.

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

Strizhakov A.N., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Pechkurov D.V. Association between placental insufficiency and manifestations of preeclampsia. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3) 17-28 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.017-028.

Corresponding author

Address: 89, ul. Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia.

E-mail: yra.75@inbox.ru (Tezikov Yu.V.).

Введение

Логика научных исследований в акушерстве и перинатологии указывает на взаимосвязь и общность механизмов развития гестационной патологии [1, 2]. Изменения в организме беременной ассоциированы с началом формирования и функционирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса, в основе которого филогенетически закреплена гемохориальный тип плацентации [3, 4]. Данный тип плацентации с ранних сроков беременности сопровождается альтерацией всех слоев спиральных артерий, включая сосудистый эндотелий [5, 6]. Местная активация эндотелия в ходе контакта генетически разнородных тканей плодового цитотрофобласта и материнских маточных сосудов на протяжении первой половины беременности при генетической предрасположенности может сопровождаться гиперактивацией эндотелиальной системы беременной с реализацией специфических системных сосудистых эффектов [7, 8]. Только для человека специфичен симптомокомплекс преэклампсии (ПЭ), формирующийся на фоне гемохориального типа плаценты, что, несомненно, указывает на патогенетическую связь плацентарной недостаточности (ПН) и ПЭ. Значимое снижение перфузионно-диффузионных процессов в плаценте предшествует системным нарушениям, характерным для ПЭ, что укладывается в концепцию обусловленности ПЭ структурно-функциональными изменениями в фетоплацентарном комплексе (ФПК) [1, 9]. Три четверти перинатальных потерь и критических состояний плода обусловлены тяжелыми формами ПН. Каждый четвертый случай материнской смертности и «near miss» реализуется на фоне тяжелой ПЭ. «Near miss» (англ. – «едва выжившие») – случай критического (близкого к смерти) состояния женщины во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов, но не завершившийся ее смертью [10].

При сочетании ПН и ПЭ на порядок возрастает риск угрозы жизни как матери, так и плода, нарушения состояния здоровья в послеродовом и постнатальном периодах: изменения при тяжелой ПЭ сохраняются длительно с последующим формированием метаболического синдрома, гипертонической болезни, хронических заболеваний почек, эндокринопатий; у детей эпигенетическое фетальное программирование ведет к различным вариантам нарушения развития, снижению качества жизни [11-13]. Оценка течения ПЭ в сочетании с тяжелыми формами ПН позволяет рассматривать их в качестве плацента-ассоциированной патологии с единым генезом. Выделение общих патогенетических механизмов плацента-ассоциированной патологии беременности высокого риска дает возможность применения персонализированной превентивной монотерапии.

Цель исследования – объективизация связи формирования ПН с манифестацией клинических вариантов ПЭ для выбора единых подходов к профилактике плацента-ассоциированной патологии.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2 этапа. На первом этапе с применением клинико-статистического анализа проведено сопоставление динамики частоты ПЭ и ПН по данным Росстата [14] и регионального перинатального центра ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» (Самара) за последние 25 лет. Также проведена сравнительная оценка основных операционных характеристик клинической эпидемиологии – чувствительности (Se) и специфичности (Sp), наиболее информативных лабораторных предикторов данных осложнений беременности по данным ВОЗ и многоцентровых исследований [8, 15-17]. На втором этапе в ходе проспективного наблюдения с ретроспективным анализом данных обследовано 140 женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН (основная группа). Включение в данную группу проводили на основании использования оценочной шкалы риска реализации ПН тяжелой степени [18]. По результатам ретроспективного анализа течения гестации были сформированы 2 группы: I группа – 68 пациенток с изолированной ПН, II группа – 72 пациентки с сочетанием ПН и ПЭ. Анализ течения беременности и результатов обследования женщин II группы проводили в зависимости от срока первых клинических проявлений ПЭ: ранняя ПЭ – манифестация до 34 недель, поздняя ПЭ – манифестация после 34 недель гестации.

Критерии исключения: инфекционно-воспалительная патология, соматические заболевания в стадии обострения, врожденная фетальная патология, многоплодная беременность. Контрольную группу составили 30 женщин с неосложненным течением беременности.

Диагностику степени тяжести ПН проводили по разработанной академиком РАН А.Н. Стрижаковым и соавт. (2014) комплексной диагностической балльной шкале с расчетом итогового показателя, характеризующего степень компенсаторных процессов в плаценте [18]. К тяжелым формам ПН относили все наблюдения с задержкой роста плода (ЗРП) и/или хронической гипоксией плода.

Исследование плодово-плацентарной системы проводили с помощью УЗ аппарата GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), кардиотокографические (КТГ) параметры матери и плода оценивали с применением фетального монитора «Corometrics-259» (GE Healthcare, США). Для интерпретации результатов доплерометрии кровотоков в системе «мать-плод» служили рекомендации академика РАН А.Н. Стрижакова и соавт. (2014) [19]. В диагностике степени тяжести ПЭ учитывали критерии ВОЗ (2011) [17, 20].

Обследование беременных проводили в сроки 8-12, 18-24, 28-34 недель гестации. В крови женщин определяли: 1) маркеры эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК); уровень антиэндотелиальных антител; концентрацию общего Ig E; количество тромбоцитов и их максимальную амплитуду агрегации (МААТ); уровень фибронектина плазмы

крови (ФН); 2) маркеры запрограммированной клеточной гибели и провоспалительного статуса – лимфоциты с мембранным рецептором FasR готовности к запрограммированной клеточной гибели (Л CD95+); провоспалительный цитокин (ФНО α); 3) маркер гестацонной перестройки материнской оболочки плаценты – плацентарный альфа-1 микроглобулин (ПАМГ); 4) маркеры формирования сосудистого коллектора и энергообмена в плаценте – уровни фактора роста плаценты (ФРП) и термостабильной (плацентарной) щелочной фосфатазы; 5) маркеры модуляции иммунного ответа – протеин беременности (РААР-А), лейкоцитарные коэффициенты. Дополнительно выявляли признаки магниевого дефицита – измеряли сывороточное и эритроцитарное содержание магния по методу Holtmeier H.J. (2008) [21], реактивы Magnesium XB (Германия), и признаки недостаточности эндогенного карбогена – измеряли уровень углекислого газа в капиллярной крови на газовом анализаторе «ABL 800 FLEX» (Radiometer, Дания). Использовали иммунологические (иммуноферментный, иммунофлюоресцентный) и биохимические методы: «Протеиновый контур» (Россия), «Мед Био Спектр» (Россия), «Конелаб Прайм 60» (Thermo Fisher Scientific, США), агрегометр Rayton (США). Состояние плода при ПН и сочетании ПН с ранней и поздней ПЭ оценивали по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и КТГ. После рождения плода в пуповинной крови определяли содержание проапоптотических (Л CD95+, ФНО α) и антиапоптотических (Л CD25+) факторов при изолированной ПН и сочетании ПН с ранней и поздней ПЭ. Антропометрические данные при рождении измеряли с учетом нормативов перцентильных таблиц [22]. Морфологическое исследование плацент проводили с использованием стереоскопического светового микроскопа «Микромед MC-2-ZOOM вар. 2CR» с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеоокуляра (Китай).

Обработку результатов исследования проводили методами описательной статистики, ассоциативного анализа, логистической регрессии, путем расчета ROC-кривых и стандартов клинической эпидемиологии [23, 24]. Вычисляли среднюю арифметическую (M), среднее квадратическое отклонение (σ), критерий согласия χ^2 Пирсона, показатель достоверности различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Сопоставление данных Росстата за последние 25 лет показывает сходную динамику по частоте ПЭ, гипертензии, протеинурии беременных и тяжелых форм ПН с нарушением состояния плода: 1991 г. – 13,6% и 11,1%; 1995 г. – 19,8% и 17,5%; 2000 г. – 21,7% и 19,3%; 2005 г. – 23,9% и 21,6%; 2010 г. – 21,2% и 18,1%; 2015 г. – 22,3% и 18,4%; 2017 г. – 23,1% и 20,7%, соответственно. Аналогичные результаты получены при анализе клинических данных по Самарскому перина-

льному центру ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина» (рис. 1). Мониторинг динамики частоты изучаемых осложнений беременности как в популяции, так и в стационаре III уровня свидетельствует об их корреляции с эпидемиологической точки зрения.

Сопоставимость информативности маркеров-предикторов ПЭ и ПН по данным ВОЗ и мультицентровых исследований также подтверждает отсутствие достоверных различий стандартов клинической эпидемиологии для всех прогностических тестов (табл. 1). Колебания показателей чувствительности и специфичности методов предикции как для ПЭ, так и для тяжелых форм ПН составляют от 20 до 90% с увеличением точности метода при использовании диагностических комплексов. Отсутствие патогномичности ранних предикторов подтверждает общие механизмы развития плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Для объективизации общности формирования ПЭ и ПН обследовано 140 женщин с высоким риском реализации декомпенсации плацентарных функций. Данные клинического обследования беременных основной группы позволили констатировать высокую частоту развития раннего гестоза – 80% (112 наблюдений из 140), в том числе среднетяжелого – 12,9% (18/140). Ожидаемым фактом была 100% диагностика ПН различной степени тяжести: тяжелые формы ПН с ЗРП (70% – 88/140) и ЗРП II и III степеней тяжести (35,7% – 50/140) и/или хронической гипоксией плода (82,9% – 116/140) имели место в 88,6% наблюдений (124/140), дисфункция плаценты (ЗРП и/или хроническая гипоксия плода отсутствуют) – в 11,4%. ПЭ умеренной и тяжелой степеней тяжести осложнила течение беременности у 51,4% (72/140) женщин группы высокого риска по тяжелым формам ПН. Преждевременные роды отмечены в 14,3% (20/140), а преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – в 5,7%. Средний плодово-плацентарный индекс составил $4,7 \pm 0,3$. Новорожденные дети от беременных основной группы имели массо-ростовой коэффициент $54,8 \pm 5,3$; гипоксически-ишемические повреждения центральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести диагностированы у 27,8% (тяжелая степень – у 7,1%); синдром дезадаптации отмечен у всех новорожденных; 57% детей (80/140) были переведены для последующего лечения. Клинический анализ сочетания ПН и ПЭ в группе беременных высокого риска показал, что в 48,6% (68/140 – I группа) ПН диагностирована изолированно от ПЭ, в сочетании с ПЭ – в 51,4% (72/140 – II группа). ПЭ, манифестировавшая до 34 недель гестации (II группа), имела место в 72,2% (52/72 – ранняя ПЭ), при этом ПЭ умеренной степени тяжести диагностирована в 57,7% наблюдений (30/72), ПЭ тяжелой степени – в 42,3% (22/72). После 34 недель беременности ПЭ клинически диагностирована в 27,8% наблюдений (20/72), из них ПЭ умеренной степени – в 80% (16/20), ПЭ тяжелой степени – в 20%

Таблица 1. Биохимические маркеры-предикторы развития тяжелых форм плацентарной недостаточности и преэклампсии (многоцентровые исследования).

Table 1. Biochemical predictors of severe placental insufficiency and preeclampsia (a multicenter study).

Предиктор / Predictor	Чувствительность / Специфичность Sensitivity / Specificity		Достоверность / Significance
	Тяжелые формы плацентарной недостаточности / Severe placental insufficiency (n/%)	Преэклампсия / Preeclampsia (n/%)	p
Протеин беременности (РААР-А) / Pregnancy-associated plasma protein A (РААР-А)	25/8	20/5	> 0,05
РААР-А + Рi маточных артерий / РААР-А + Pi of uterine arteries	30/62	25/65	> 0,05
Плацентарный протеин 13 / Placental protein 13	52/9	47/15	> 0,05
Фетальный гемоглобин + ПАМГ / Fetal hemoglobin + PAMG-1	83/12	90/23	> 0,05
Плацентарный фактор роста (PIGF) / Placental growth factor (PIGF)	69/14	62/8	> 0,05
SFlt-1/PIGF SFlt-1/PIGF ratio	82/5	88/12	> 0,05
Растворимый эндоглин / Soluble Endoglin	27/11	30/6	> 0,05

Примечание: Рi маточных артерий – пульсационный индекс, отражающий сосудистое сопротивление маточных артерий; ПАМГ – плацентарный альфа-1 микроглобулин; SFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1.

Note: Pi of uterine arteries – pulsation index reflecting the vascular resistance of uterine arteries; PAMG – placental alpha-microglobulin-1; SFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1.



Рисунок 1. Динамика частоты преэклампсии и тяжелых форм плацентарной недостаточности (данные по Самарскому перинатальному центру).

Figure 1. Incidence of preeclampsia and severe placental insufficiency (data from Samara Perinatal Center).

(4/20). Следует отметить, что среди женщин с высоким риском недостаточности ФПК тяжелая ПЭ проявилась в 18,6% наблюдений (26/140), а умеренной степени тяжести – в 32,9% (46/140); при этом ранняя ПЭ реализовалась в 2,6 раза чаще, чем поздняя.

При этом популяционное соотношение клинических проявлений ПЭ в виде ранней и поздней форм обратное – в пользу поздней ПЭ.

Данные гистостереометрического анализа структуры плацент подтвердили сопоставимость соответст-

венно в I и II группах компенсаторных проявлений (43,2% и 47,1%), воспалительных изменений и дегенерации ворсин (34,6% и 37,5%), сосудистых нарушений (41,8% и 49,4%) при декомпенсации ПН и сочетании тяжелых форм ПН с ПЭ, с нарастанием изменений при ПЭ тяжелой степени тяжести.

Детальное сопоставление количественных характеристик биохимических маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза, децидуализации, плацентарного ангиогенеза, энергообеспечения и иммуномодуляции позволило констатировать общую направленность их изменений в I и II группах (рис. 2), что укладывается в единую закономерность нарастания отклонений от «нормы беременности» – локализованность повреждений при ПН и их системный характер при ПЭ.

Было проведено критическое сопоставление данных параклинического обследования в зависимости от сроков проявления ПЭ (ранней, поздней), а также с I группой с тяжелыми формами ПН в сравнении с референсными значениями, полученными в группе контроля. Выявлено, что для ранней ПЭ характерны значительно более ранние (конец I триместра

беременности) и выраженные изменения исследованных патогенетических маркеров, чем для поздней ПЭ. ПЭ с клинической реализацией после 34 недель гестации характеризовалась значениями сигнальных тестов, приближенными к I группе беременных с тяжелыми формами ПН; их статистически значимые показатели фиксировались к III триместру беременности.

Гетерогенность клинических вариантов ПЭ на фоне недостаточности ФПК подтвердилась различиями в реализации другой патологии беременности и морфофункциональном состоянии новорожденных (табл. 2). Так, при ранней ПЭ в сравнении с поздним вариантом течения частота ПОНРП, преждевременных родов, гипоксически-ишемического поражения ЦНС новорожденного была выше в 2 раза.

Получены убедительные данные при проведении корреляционного анализа между балльной оценкой степени тяжести ПН и протеинурией, уровнями систолического и диастолического артериального давления у беременных с ПЭ. Наличие значимой ассоциации подтвердило патогенетическую связь недостаточности ФПК и ПЭ, реализующихся при нарастании эндотелиально-гемостазиологической дисфункции на фоне

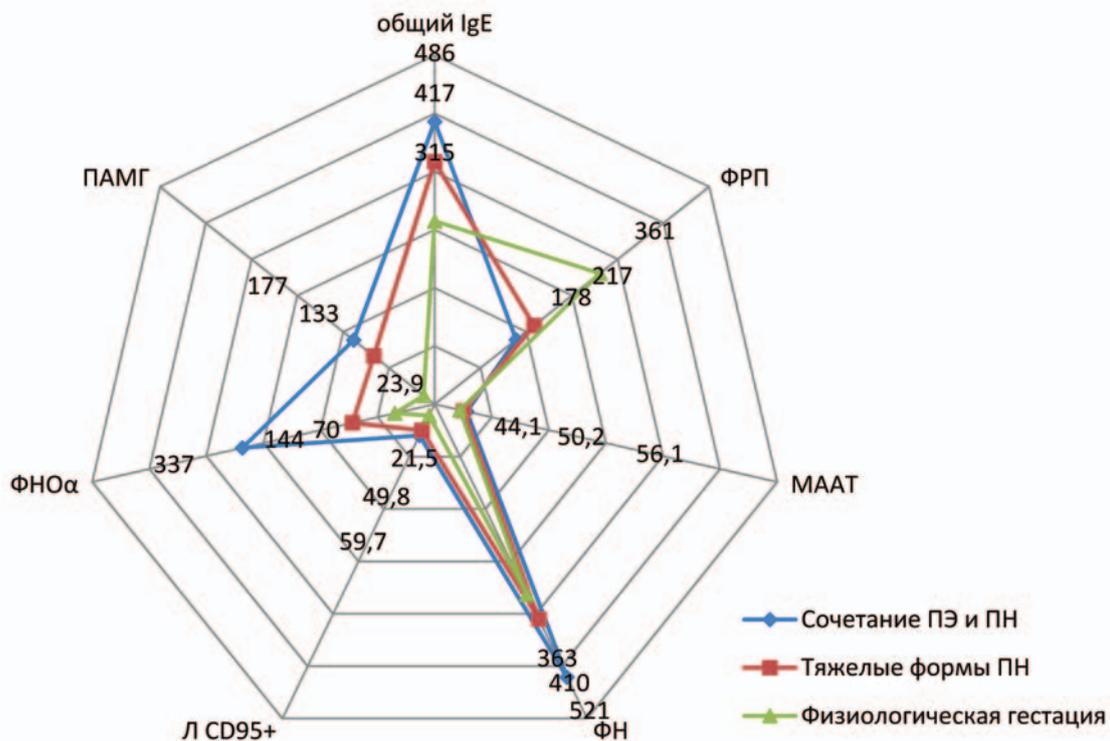


Рисунок 2. Показатели, характеризующие механизмы формирования тяжелых форм плацентарной недостаточности и сочетанной реализации преэклампсии и плацентарной недостаточности.

ПАМГ – плацентарный альфа-1 микроглобулин; ФНОα – фактор некроза опухоли-α; Л CD95+ – лимфоциты с мембранным рецептором FasR готовности к запрограммированной клеточной гибели; ФН – фибронектин плазмы крови; МААТ – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов; ФРП – фактор роста плаценты.

Figure 2. Parameters to characterize the development of severe placental insufficiency and its combination with preeclampsia.

ПАМГ – placental alpha-1 microglobulin; ФНОα – tumor necrosis factor-α; Л CD95+ – lymphocytes with membrane receptor FasR readiness to programmed cell death; ФН – plasma fibronectin; МААТ – the maximum amplitude of platelet aggregation; ФРП – placental growth factor.

Таблица 2. Частота осложнений беременности и состояние новорожденных при ранней и поздней преэклампсии в сочетании с плацентарной недостаточностью.

Table 2. The incidence rate of pregnancy complications and the neonatal status at early-onset and late-onset preeclampsia combined with placental insufficiency.

Осложнения беременности / Pregnancy complications	Ранняя ПЭ / Early-onset PE (n = 52)	Поздняя ПЭ / Late-onset PE (n = 20)	Достоверность / Significance p
ПОНРП / Abruption placenta, % (n)	9,6 (5)	5 (1)	0,028
Преждевременные роды / Preterm birth, % (n)	34,6 (18)	10 (2)	0,009
Массо-ростовой показатель / Weight-height index, M ± σ	53,7 ± 2,6	58,6 ± 2,9	0,044
Перинатальное поражение ЦНС / Perinatal CNS injury, % (n)	38,5 (20)	20 (4)	0,037
Нарушение адаптации / Disadaptation, % (n)	100 (52)	100 (20)	> 0,05
Перевод детей на II этап лечения / Transfer of infants to the 2 nd stage of treatment, % (n)	100 (52)	50 (10)	0,025

гемохориальной плаценты. Причем сильная корреляционная связь отмечена при ранней ПЭ ($r = 0,83-0,95$; $p < 0,05$), средней силы – при поздней ПЭ ($r = 0,61-0,78$; $p < 0,05$).

Плод является чувствительным индикатором течения беременности. Оценка плодово-плацентарного кровотока в сочетании с КТГ исследованием показала увеличение частоты критических состояний плода при сочетании тяжелых форм ПН и ранней ПЭ в 2,5 раза по сравнению с поздними проявлениями недостаточности ФПК и ПЭ, о чем свидетельствовала более частая диагностика нулевого или реверсного диастолического компонента в венозном протоке и артерии пуповины, снижение показателя STV по данным КТГ ниже критических значений для соответствующего срока гестации (табл. 3).

Следует согласиться с рекомендованными ВОЗ (2011) критериями тяжелой ПЭ, включающими ЗРП,

которая определяет высокий риск витальных осложнений [17].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ранняя ПЭ детерминирована эмбрио(фето)плацентарной дисфункцией/недостаточностью с ранних сроков беременности, при этом поздняя ПЭ в большей степени ассоциирована с повреждением системы «мать-плацента-плод» на поздних сроках гестации, взаимоусиливающим влиянием соматической и гестационной патологии.

С применением многофакторного регрессионного анализа получена модель для расчета риска прогноза ПЭ. Математическая модель стандартизирует диагностический поиск и повышает точность прогноза. В модели представлены наиболее значимые предикторы ПЭ, характеризующие структурно-функциональное состояние ФПК при ПН, что количественно объективизирует связь состояния плаценты с манифестацией ПЭ.

Таблица 3. Показатели ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и кардиотокографии (КТГ) при критической плацентарной недостаточности в сочетании с ранней и поздней преэклампсией.

Table 3. Doppler ultrasound (US) and cardiotocography (CTG) in critical placental insufficiency combined with early- and late-onset preeclampsia.

Показатели УЗДГ и КТГ / Parameters of Doppler US & CTG	Ранняя ПЭ в сочетании с ПН / Early-onset PE combined with PI (n = 52)	Поздняя ПЭ в сочетании с ПН / Late-onset PE combined with PI (n = 20)	Достоверность / Significance p
Нулевой/реверсный диастолический компонент в венозном протоке / Zero/reverse diastolic component in venous duct, % (n)	17,3 (9)	10 (2)	< 0,05
Нулевой/реверсный диастолический компонент в артерии пуповины / Zero/reverse diastolic component in umbilical artery, % (n)	13,5 (7)	5 (1)	< 0,05
Значение STV менее критического / STV value below critical, % (n)	23 (12)	10 (2)	< 0,05
Всего критических состояний плода / Total fetal critical conditions, % (n)	23 (12)	10 (2)	< 0,05

D (результатирующая диагностической модели) = $K - 0,008974 \times \text{лимфоциты CD95} - 0,001783 \times \text{ФН} - 0,005678 \times \text{ПАМГ} - 0,182659 \times \text{ЦЭК} + 0,065743 \times \text{УЗИ} - 0,087622 \times \text{УЗДГ} - 0,075236 \times \text{ЗРП} + 0,072659 \times \text{КТГ}$, где K – константа, равная 3,014679 (непараметрические показатели оцениваются бинарно: 1 – нет, 2 – да).

Разработанная модель логистической регрессии более информативна по сравнению с единичными

маркерами, что позволяет своевременно с высокой точностью формировать группу высокого риска ПЭ (рис. 3).

Оценка содержания проапоптотических, провоспалительных факторов (Л CD95+ и ФНО α) и антиапоптотических факторов (Л CD25+) в пуповинной крови выявило нарушение баланса в пользу запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов и провоспалительных факторов.

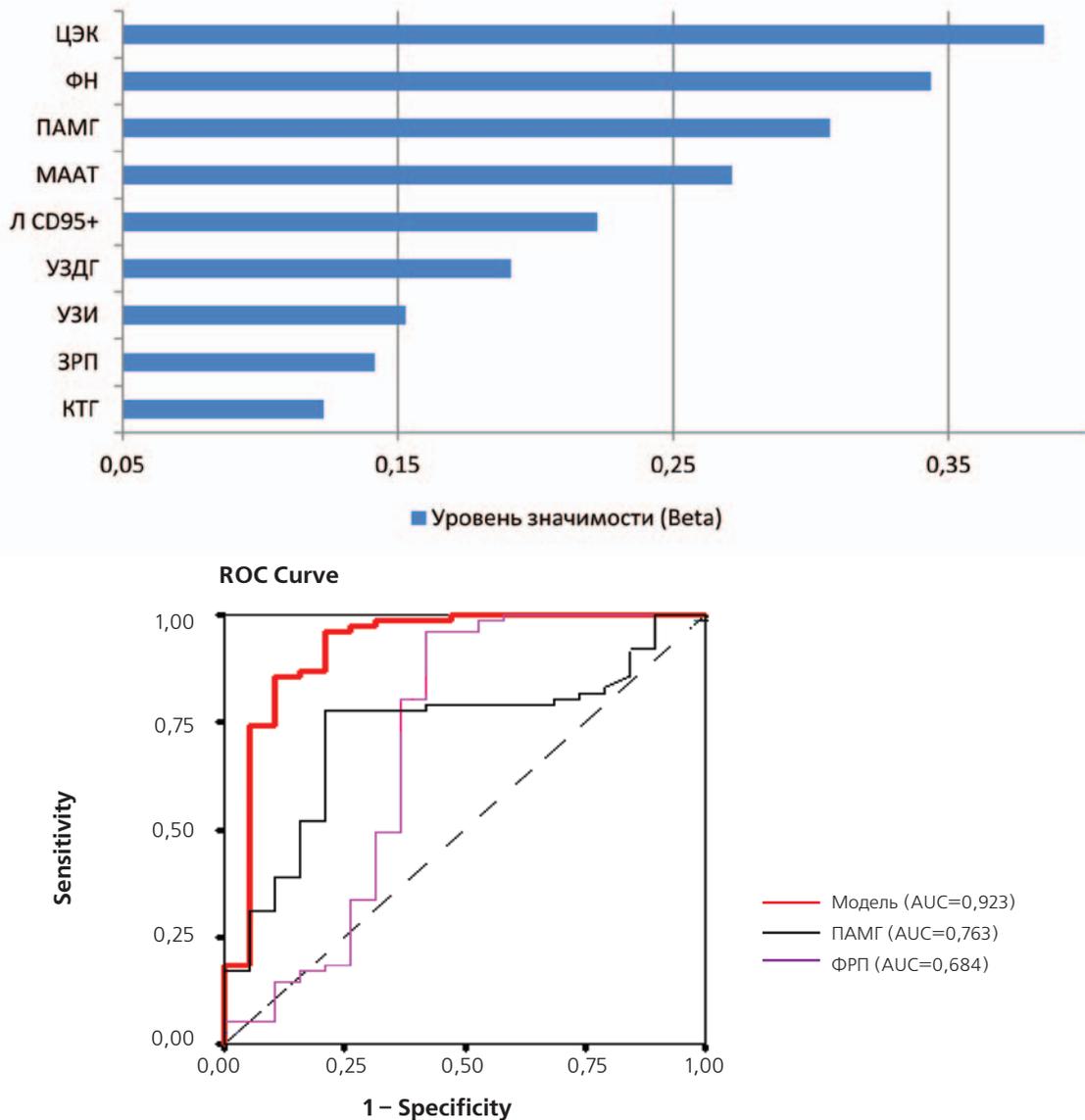


Рисунок 3. Прогностическая значимость и ROC-кривые отдельных маркеров и модели логистической регрессии для прогнозирования преэклампсии.

ЦЭК – количество циркулирующих эндотелиальных клеток; ФН – фибронектин плазмы крови; ПАМГ – плацентарный альфа-1 микроглобулин; МААТ – максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов; Л CD95+ – лимфоциты с мембранным рецептором FasR готовности к запрограммированной клеточной гибели; ФНО α – фактор некроза опухоли- α ; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЗРП – задержка роста плода; КТГ – кардиотокография; ФРП – фактор роста плаценты.

Figure 3. Prognostic significance and ROC curves of individual markers and the logistic regression model to predict preeclampsia.

ЦЭК – the number of circulating endothelial cells; ФН – plasma fibronectin; ПАМГ – placental alpha-1 microglobulin; МААТ – the maximum amplitude of platelet aggregation; Л CD95+ – lymphocytes with membrane receptor FasR readiness to programmed cell death; ФНО α – tumor necrosis factor- α ; УЗДГ – Doppler ultrasound; УЗИ – ultrasound; ЗРП – fetal growth retardation; КТГ – cardiotocography; ФРП – placental growth factor.

тельного статуса как при изолированных тяжелых формах ПН, так и при сочетании ПЭ с ПН, что укладывается в концепцию единства плацента-ассоциированной патологии (рис. 4). Сопоставление маркеров запрограммированной клеточной гибели и пролиферации при ранней и поздней ПЭ показало более выраженное угнетение функциональной активности лимфоцитов и провоспалительный статус у новорожденных от матерей с ранней ПЭ.

Исходные характеристики (I триместр беременности) женщин с высоким риском развития недостаточности ФПК и патологии плода выявили их гетерогенность по таким показателям, как концентрация сывороточного и внутриэритроцитарного магния, эндогенного карбогена, состояние тромбоцитарного звена гемостаза (табл. 4). Причем в течение патологической беременности при отсутствии направленных профилактических мероприятий дефицит эндогенного углекислого газа, магния и агрегация тромбоцитов нарастали. Данные результаты обследования позволяют учитывать в практической работе «управляемые» факторы риска, судить о ведущем патогенетическом звене формирования как ПН, так и ПЭ и стратифицировать беременных с

ранних сроков гестации для дифференцированного персонализированного проведения единой превентивной монотерапии в отношении как ПН, так и ПЭ. Исходя из «управляемых» причин, при выявлении нарушений для превенции могут применяться низкие дозы ацетилсалициловой кислоты [25-27], при выявлении недостаточности магниевого баланса – препараты магния [28], дефицит эндогенного карбогена корректируется регулируемыми дыхательными тренировками [29], при отягощенном акушерском анамнезе и «компрометирующем» отцовском факторе используют препараты гестагенов. Выявленные исходные изменения были в равной степени представлены как при ранней, так и поздней ПЭ.

Данный подход соответствует новым требованиям к качеству медицинской помощи – анонсированному министром здравоохранения РФ В.И. Скворцовой переходу к модели 4П-медицины [30]. Персонализированная медицина, которую называют 4П медициной, включает 4 основных принципа: предсказуемость болезни на основе молекулярно-генетического кода, профилактика и предотвращение заболеваний/осложнений, персонализированный подход, а также актив-

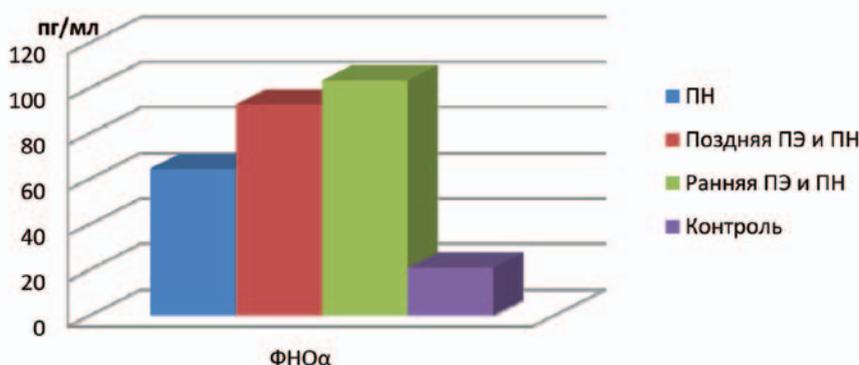
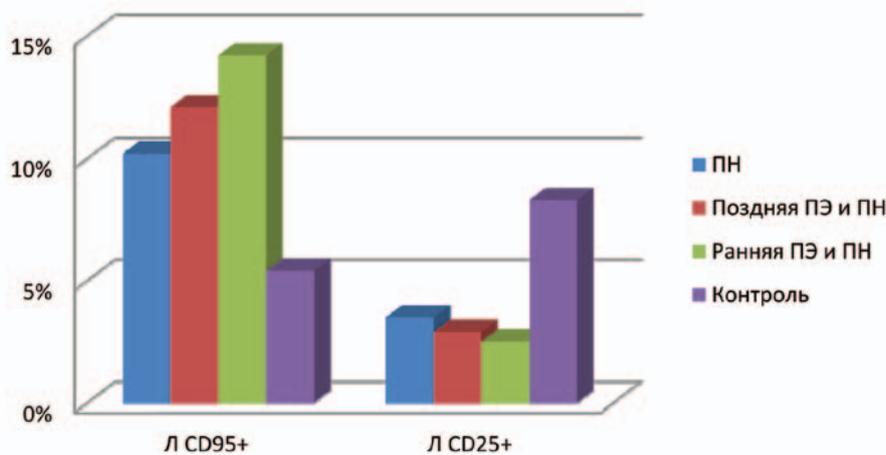


Рисунок 4. Проапоптотические, антиапоптотические и противовоспалительные маркеры пуповинной крови при тяжелых формах плацентарной недостаточности и сочетании преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Figure 4. Pro-apoptotic, anti-apoptotic and anti-inflammatory markers in the umbilical cord blood in severe placental insufficiency and its combination with preeclampsia.

Таблица 4. Стратификация беременных с ранних сроков гестации в зависимости от исходных нарушений.**Table 4.** Stratification of pregnant women at early gestational age by the type of abnormalities.

Исходные нарушения / Initial disorders	Основная группа / Main group (n = 140)	Ранняя ПЭ / Early-onset PE (n = 52)	Поздняя ПЭ / Late-onset PE (n = 20)
Дефицит магния / Magnesium deficiency, % (n)	22,1 (31)	23,1 (12)	25 (5)
Дефицит эндогенного карбогена / Endogenous carbogen deficiency, % (n)	27,9 (39)	25 (13)	30 (6)
Нарушение тромбоцитарного звена / Disruption of platelet-associated mechanism, % (n)	34,2 (48)	28,8 (15)	25 (5)
Отягощенный акушерский анамнез, «компрометирующий» отцовский фактор / Compromised obstetrical history, compromised paternal factor, % (n)	15,7 (22)	23,1 (12)	20 (4)

ное участие пациента и врача в поддержании здоровья. В рамках данной концепции «медицина лечения больных должна прежде всего стать медициной сопровождения здоровых», активно корректируя действующие факторы риска. Реализацию модели 4-П в акушерстве применительно к проблеме плацента-ассоциированной патологии можно рассматривать в виде следующего алгоритма: предикция (1П) – стратификация беременных по группам риска (низкая, высокая) тяжелых форм ПН и ПЭ; превенция (2П) – полный охват обязательным проведением монопрофилактики; персонализация (3П) – в зависимости от исходных нарушений в ранние сроки гестации выбор профилактического агента должен осуществляться дифференцированно; парсипетивность (4П) – организация результативной работы медицинского персонала родильного дома с беременными, роженицами, родильницами и новорожденными, способствующая формированию отношений взаимной ответственности, мотивации на положительный результат. Так как тяжелая сочетанная плацента-ассоциированная патология часто является причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, результативность работы по ее профилактике определяется снижением частоты и степени тяжести клинической

реализации, не оказывающих фатального влияния на здоровье беременной и плода и полноценное восстановление диады «мать-новорожденный». Результаты проведенного исследования подтвердили важность оптимизации подхода к ведению беременности высокого риска, укладываемого в модель 4П-медицины.

Заключение

Таким образом, учитывая, что единственным результативным путем преодоления критических состояний и летальных исходов является своевременная патогенетически обоснованная профилактика, считаем выделение общих механизмов формирования тяжелых форм ПН и ПЭ в виде управляемых факторов приоритетным направлением врачебной тактики в группе высокого риска по плацента-детерминированной патологии в отношении выбора способа монопрофилактики с акцентом на немедикаментозный подход. Индивидуально подобранная догравидарная подготовка с периконцепционным эффектом приоритетна для первичной эмбрио(фето)плацентарной дисфункции и ранней ПЭ; профилактика в сроки конца первой и в период второй волн инвазии цитотрофобласта способствует снижению тяжести ранних и превенции поздних плацента-ассоциированных осложнений гестации.

Литература:

- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 3: 193-201.
- Сухих Г.Т., Красный А.М., Кан Н.Е. и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2015; 3: 11-5.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. *Практическая медицина.* 2012; 5 (60): 22-9.
- Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors.* 2009; 6 (27): 345-51.
- Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А. и др. Пренатальный период: физиология и патология. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010; 2: 61-5.
- Croy B.A., Wessels J.M., Linton N.F. et al. Cellular and molecular events in early and mid gestation porcine implantation sites: a review. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2009; 66: 233-44.
- Agostinis C., Bossi F., Masat E. et al. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Clin Develop Immunol.* 2012; 12: 7.
- Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension.* 2011; 58 (1): 63-9.
- Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal under perfusion are more frequent in early-onset than in late onset preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011; 6 (39): 641-52.
- Зайнулина М.С., Еремеева Д.Р., Кривонос М.И. Материнская смертность и «near miss»: работают ли алгоритмы профилактики кровотечений?

- Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018; 12 (1): 62-72. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.062-072.
- Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макацарии]. М.: 2011: 1056 с.
 - Kanasaki K., R. Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney International.* 2009; 8 (76): 831-7.
 - Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Есартия М.А. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2008; 7: 2: 30-7.
 - Здравоохранение в России 2017 [Под ред. Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитиной]. Статистический сборник. М.: *Росстат.* 2017: 170 с. URL: <http://www.gks.ru>. [Дата доступа: 10.08.2018].
 - Afrakhteh M., Moeini A., Taheri M.S. et al. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Gynec Obstet.* 2014; 36:1: 35-9.
 - Amir A., Shamshirsaz A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy.* 2012; 12: 17.
 - WHO Recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. *Geneva: World Health Organization, Switzerland.* 2011. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/70749>. [Accessed: 10.09.2018].
 - Agostinis C., Bossi F., Masat E. et al. MBL interferes with endovascular trophoblast invasion in pre-eclampsia. *Clin Develop Immunol.* 2012; 12: 7.
 - Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B. et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. *Hypertension.* 2011; 58 (1): 63-9.
 - Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Placental lesions associated with maternal under perfusion are more frequent in early-onset than in late onset preeclampsia. *J Perinat Med.* 2011; 6 (39): 641-52.
 - Zainulina M.S., Ereemeva D.R., Krivonos M.I. Maternal mortality and maternal «near miss»: are the current bleeding prevention algorithms working? [Materinskaya smertnost' i «near miss»: rabotayut li algoritmy profilaktiki krvotechenij?]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2018; 12 (1): 62-72 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.062-072.
 - Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: A guide for physicians. [Trombogemorragicheskie oslozheniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: Rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makacarii)]. *Moskva.* 2011: 1056 s (in Russian).
 - Kanasaki K., R. Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney International.* 2009; 8 (76): 831-7.
 - Акушерство, гинекология и репродукция. М.: *ГЭОТАР-Медиа.* 2012: 210-22.
 - Журавлева Е.В. Противотромботическая профилактика повторных преэклампсий у женщин с тромбофилией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014; 8 (2): 11-6.
 - Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014; 8 (4): 27-36.
 - Кунешко Н.Ф. Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016; 10 (3): 86-93. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.086-093.
 - Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (2): 23-32.
 - Фролова Н.А. Дифференцированный подход к выбору метода профилактики преэклампсии у беременных высокого риска по тяжелым формам плацентарной недостаточности: Автореф. дис. канд. мед. наук. *Самара.* 2016: 24 с.
 - Концепция «4П – медицины» как новый вектор развития здравоохранения. URL: <http://www.primma.ru/index.php/nb/957--14-r->. [Дата доступа: 10.08.2018].
 - Lipatov I.S., Tezиков Yu.V., Esartia M.A. Prognosis and correction of lactation function disturbances using visible infrared polarized light during lactogenesis. [Prognozirovanie i korrekciya narushenij laktacionnoj funkcii s ispol'zovaniem vidimogo infrakrasnogo polarizovannogo sveta na etape laktogeneza]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2008; 7: 2: 30-7 (in Russian).
 - Public Health in Russia 2017 [Eds. G.K. Oksenoit, S.Yu. Nikitina]. Statistical collection. [Zdravoohranenie v Rossii 2017 (Pod red. G.K. Oksenoit, S.Yu. Nikitinoj)]. *Statisticheskij sbornik. Moskva: Rosstat.* 2017: 170 p (in Russian). URL: <http://www.gks.ru>. [Accessed: 10.08.2018].
 - Afrakhteh M., Moeini A., Taheri M.S. et al. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Gynec Obstet.* 2014; 36:1: 35-9.
 - Amir A., Shamshirsaz A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. *J Pregnancy.* 2012; 12: 17.
 - WHO Recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. *Geneva: World Health Organization, Switzerland.* 2011. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/70749>. [Accessed: 10.09.2018].
 - Strizhakov A.N., Lipatov I.S., Tezиков Yu.V. Placental insufficiency: Pathogenesis. Prognosis. Diagnostics. Prevention. Obstetrical tactics. [Placentalnaya nedostatochnost' obosnovannaya medicinskaya praktika. М.: *ГЭОТАР-Медиа.* 2012: 210-22.

References:

- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 3: 193-201.
- Sukhikh G.T., Krasny A.M., Kan N.E. et al. Apoptosis and expression of antioxidant protection enzymes in placenta in preeclampsia. [Apoptoz i ekspressiya fermentov antioksidantnoj zashchity v placentе pri preeklampsii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015; 3: 11-5 (in Russian).
- Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Khizroeva D. Kh. et al. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. [Trombofilija kak vazhnejshee zveno patogeneza oslozhenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina.* 2012; 5 (60): 22-9 (in Russian).
- Catarino C., Rebelo I., Belo L. et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors.* 2009; 6 (27): 345-51.
- Saveleva G.M., Panina O.B., Kurtser M.A. et al. Prenatal period: physiology and pathology. [Prenatal'nyj period: fiziologiya i patologiya]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2010; 2: 61-5 (in Russian).
- Croy B.A., Wessels J.M., Linton N.F. et al. Cellular and molecular events in early and mid gestation porcine implantation sites: a review. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2009; 66: 233-44.

- Patogenez. Prognozirovanie. Diagnostika. Profilaktika. Akusherskaya taktika]. *Samara: OFORT*. 2014: 239 s (in Russian).
19. Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. Fetal growth retardation syndrome: Pathogenesis. Diagnostics. Treatment. Obstetrical tactics. [Sindrom zaderzhki rosta ploda: Patogenez. Diagnostika. Lechenie. Akusherskaya taktika. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2012: 120 s (in Russian).
 20. Adamyan L.V., Artemuk N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol of treatment). [Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)]. 2016: 40 s (in Russian). URL: <http://www.uzo.kurgan-med.ru>. [Accessed: 10.09.2018].
 21. Lutsenko M.T., Dorofienko N.N. A method for assessing the effect of magnesium reduction in red blood cells of pregnant women in the development of late toxicosis. [Sposob ocenki vliyaniya snizheniya magniya v eritrocitah perifericheskoj krovi beremennyh na razvitie pozdnego toksikoza]. *Patent RF № 2596798 ot 30.06.2015*. Byul. № 25 (in Russian).
 22. Dementieva G.M. Evaluation of the physical development of newborns: a manual for doctors [Ocenka fizicheskogo razvitiya novorozhdennyh: posobie dlya vrachej (Pod obshch. red. A.D. Caregorodceva, E.S. Keshishyana)]. *Moskva: Moskovskij Nil pediatrii i detskoj hirurgii MZ RF*. 2000: 25 s (in Russian).
 23. Petri A., Sabin K. Visual medical statistics: learning guide. [Naglyadnaya medicinskaya statistika: uchebnoe posobie]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2015: 216 s (in Russian).
 24. Kotelnikov G.P., Shpigel A.S. Evidence-based medicine. Evidence-based medical practice. [Dokazatel'naya medicina. Nauchno-obosnovannaya medicinskaya praktika]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2012: 210-22 (in Russian).
 25. Zhuravleva E.V. Anti-thrombotic prophylaxis of repeated preeclampsia in women with thrombophilia. [Protivotromboticheskaya profilaktika povtornyh preeklampsij u zhenshchin s trombofiliej]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (2): 11-6 (in Russian).
 26. Akinshina S.V., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh osloznenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (4): 27-36 (in Russian).
 27. Kuneshko N.F. The importance of genetic and acquired forms of thrombophilia in the pathogenesis of intrauterine growth retardation. [Znachenie geneticheskoy i priobretennoj form trombofilii v patogeneze zaderzhki vnutritrobnogo rosta ploda]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2016; 10 (3): 86-93 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.086-093.
 28. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Management of pregnant women with magnesium deficiency: pharmacoepidemiological study. [Vedenie beremennyh s deficitom magniya: farmakoepidemiologicheskoe issledovanie]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 7 (2): 23-32 (in Russian).
 29. Frolova N.A. A differentiated approach to the choice of the method of preventing preeclampsia in pregnant women at high risk for severe forms of placental insufficiency. [Differencirovannyj podhod k vyboru metoda profilaktiki preeklampsii u beremennyh vysokogo riska po tyazhelym formam placentalnoj nedostatochnosti]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Samara*. 2016: 24 s (in Russian).
 30. The concept of «4P – medicine» as a new vector of health development. [Konceptsiya «4P – mediciny» kak novyj vektor razvitiya zdavoohraneniya] (in Russian). URL: <http://www.primma.ru/index.php/nb/957--14-r->. [Accessed: 10.08.2018].

Сведения об авторах:

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: 8(499)7823045.

Тезиков Юрий Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. E-mail: ura.75@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0002-8946-501X.

Липатов Игорь Станиславович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0001-7277-7431.

Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «СамГМУ» МЗ РФ. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru.

About the authors:

Strizhakov Alexander Nikolaevich – MD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: 8(499)7823045.

Tezikov Yury Vladimirovich – MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology № 1 SamSMU HM of RF. E-mail: ura.75@inbox.ru. ORCID ID: 0000-0002-8946-501X.

Lipatov Igor Stanislavovich – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1 SamSMU HM of RF. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0001-7277-7431.

Pechkurov Dmitry Vladimirovich – MD, Professor, Head of Department of Pediatrics, SamSMU HM of RF. E-mail: dmpechkurov@yandex.ru.

Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза вагинальными таблетками с деквалиния хлоридом

Хурасёва А.Б., Реминная Т.В.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

Резюме

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности и длительности терапевтического эффекта деквалиния хлорида и клиндамицина при дисбиозе влагалища. **Материалы и методы.** Обследовано 73 пациентки фертильного возраста (18-35 лет) с нарушением вагинальной микробиоты. Путем рандомизации сформировали 2 группы: первую (основную) группу составили 37 пациенток, которым для лечения назначали деквалиния хлорид; во вторую (контрольную) группу вошли 36 пациенток, применявшие терапию клиндамицином. Эффективность терапии оценивали с помощью анализа предъявляемых женщинами жалоб, результатов гинекологического осмотра, измерения pH влагалищной жидкости, соответствия критериям Амсея, данных микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** При первичном обращении критерии Амсея были положительными у 36 пациенток (97,29%) в основной группе и у 31 (93,93%) в контрольной группе; у всех обследованных выявлено повышение pH влагалищной жидкости более 4,5 ед.; исследование микробиоценоза влагалища посредством ПЦР-диагностики в режиме реального времени (анализ Фемофлор 16) определило разнообразную грамположительную и грамотрицательную вагинальную флору с выраженным понижением количества лактобацилл. При лечении жалоб на побочные эффекты препаратов пациентки не предъявляли; показатели pH-метрии пришли к норме у всех наблюдаемых больных; анализ Фемофлор 16 выявил значительное снижение титра патогенных микроорганизмов. В течение 1 месяца сохранялся стойкий положительный эффект от полученной терапии. **Заключение.** Получены данные положительного воздействия деквалиния хлорида при лечении бактериального вагиноза. Результаты исследования показали эффективность деквалиния хлорида для коррекции дисбиоза влагалища, сопоставимую с терапией клиндамицином.

Ключевые слова

Бактериальный вагиноз, деквалиния хлорид, клиндамицин, биоценоз влагалища.

Статья поступила: 21.08.2018 г.; в доработанном виде: 17.09.2018 г.; принята к печати: 28.09.2018 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

Хурасёва А.Б., Реминная Т.В. Оценка эффективности лечения бактериального вагиноза вагинальными таблетками с деквалиния хлоридом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 29-34. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.029-034.

Efficacy of dequalinium chloride vaginal tablets in treatment of bacterial vaginosis

Khuraseva A.B., Reminnaya T.V.

Kursk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
3, ul. Karla Marksa, Kursk, 305041, Russia**Summary**

Aim: to evaluate the efficacy and duration of the therapeutic effect of dequalinium chloride (in comparison with clindamycin) in treatment of vaginal dysbiosis. **Materials and methods.** A total of 73 fertile-aged women (18-35 years old) with abnormal vaginal microbiota were examined. The patients were randomized into two groups: Group 1 (main) included 37 women receiving dequalinium chloride; Group 2 (control) included 36 women under clindamycin therapy. The efficacy was assessed by analyzing patients' complaints, by gynecological examinations, pH values of the vaginal fluid, the Amsel criteria, the microscopy results and the polymerase chain reaction (PCR). **Results.** Before the treatment, the Amsel criteria were positive in 36 patients (97.29%) in the main group and in 31 patients (93.93%) in the control group; all patients showed an increase in the pH values of the vaginal fluid by more than 4.5 units. The state of vaginal microbiocenosis as evaluated with RT-PCR diagnostics (Femoflor 16 analysis) identified a variety of gram-positive and gram-negative bacteria with a marked decrease in the number of Lactobacilli. During the treatment period, there were no complaints of adverse events; pH values were normal in all patients; the Femoflor 16 analysis showed a significant decrease in the amounts of pathogenic microorganisms. As assessed in 1 month after the treatment, the therapeutic effect persisted. **Conclusion.** The dequalinium chloride has antibacterial effect on bacterial vaginosis. The results of the study showed that dequalinium chloride had the efficacy comparable with that of clindamycin.

Key words

Bacterial vaginosis, dequalinium chloride, clindamycin, vaginal biocenosis.

Received: 21.08.2018; **in the revised form:** 17.09.2018; **accepted:** 28.09.2018.**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

Khuraseva A.B., Reminnaya T.V. Efficacy of dequalinium chloride vaginal tablets in treatment of bacterial vaginosis. Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2018; 12 (2): 29-34 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.029-034.

Corresponding author

Address: 3, ul. Karla Marksa, Kursk, 305041, Russia.
E-mail: kololoka@yandex.ru (Reminnaya T.V.).

Введение

Бактериальный вагиноз занимает ведущее место в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы. Известно, что состояние вызывается условно-патогенными микроорганизмами, которые могут находиться в допустимом количестве в вагинальной среде у здоровых женщин. Влагалищный биоценоз представляет собой уникальную микросистему, находящуюся в состоянии динамического равновесия [1]. Колонизационная резистентность обусловлена наличием лактобактерий в вагинальном секрете. Лактобациллы, обеспечивающие кислотность среды, препятствуют заселению и размножению патогенной флоры во влагалище [2, 3]. Стабильность вагинального биоценоза может нарушаться под воздействием различных факторов внешней и внутренней среды.

Многочисленными исследованиями установлено, что к уменьшению количества лактобацилл и повышению титра условно-патогенной флоры приводит использование местных контрацептивов с 9-ноноксинолом, наличие в анамнезе более 2 половых партнеров, неконтролируемое влияние антибактериальных лекарственных средств, необоснованное воздействие вагинального душа [4-6]. Резко повышается доля *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и других анаэробных и аэробных микроорганизмов. Частота встречаемости бактериального вагиноза составляет от 17-20% до 78-80% в разных возрастных группах. Изменение микробиоценоза в сторону преваляирования условно-патогенной флоры может приводить к осложнениям во время беременности, родов и послеродового периода: повы-

шается риск прерывания беременности на любом сроке гестации, возможно развитие фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и инфицирования плода, преждевременных родов, гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде [7-9].

С целью коррекции микробиоты предлагается множество лекарственных средств [9, 10]. Для начального этапа назначают антибактериальные препараты, а также антисептики; в качестве следующего этапа показано применение средств, приводящих к нормализации видового состава микробиоценоза влагалища [11, 12].

Один из таких препаратов – деквалиния хлорид, входящий в количестве 10 мг в состав вагинальной таблетки, который обладает антисептическим и антибактериальным действием на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, анаэробы, грибы, трихомонады.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и длительности терапевтического эффекта деквалиния хлорида и клиндамицина при дисбиозе влагалища.

Материалы и методы

В исследование были привлечены 73 пациентки фертильного возраста (18-35 лет) с нарушением вагинальной микробиоты. Наличие вагинального дисбиоза устанавливали на основании симптомов, отмеченных самими женщинами, результатов гинекологического обследования, состоящего из осмотра, измерения pH влагалищной жидкости, соответствия критериям Амсея, исследования микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (анализ Фемофлор 16, ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Путем рандомизации сформировали 2 группы. Первую (основную) группу составили 37 пациенток. Они получали терапию вагинальными таблетками с деквалиния хлоридом (10 мг) по 1 таблетке интравагинально 1 раз в день перед сном в течение 6 дней. Вторую (контрольную) группу составили 36 пациенток, которым для лечения назначали клиндамицин в форме вагинальных суппозиторий или вагинального крема (5 г крема или 1 суппозиторий, 100 мг клиндамицина, интравагинально 1 раз в день перед сном в течение 7 дней).

Эффективность терапии была оценена с помощью анализа предъявляемых женщинами жалоб, результатов гинекологического осмотра, измерения pH влагалищной жидкости, данных микроскопии и ПЦР-диагностики.

Статистическую обработку данных производили с применением программы «Statistica 11.0» (StatSoft Inc., США). Рассчитывали число пациенток (P), имевших исследуемый критерий в пределах нормальных значений (B), по формуле: $P (\%) = 100\% \times B/A$, где A – общее количество человек в группе.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при первичном обращении значительная часть пациенток отмечала наличие обильных выделений и/или неприятный запах из половых путей; в первой группе таких было 35 женщин (94,59%), во второй группе – 33 (94,28%). Кроме того, часто встречался дискомфорт при половом акте: в первой группе жалобы предъявляли 36 женщин (97,29%), во второй группе – 30 (90,90%). Во время гинекологического осмотра у всех пациенток выявлены обильные однородные выделения; признаков воспаления не зафиксировано; критерии Амсея были положительными у 36 пациенток (97,29%) в основной группе и у 31 (93,93%) в контрольной группе. Результаты pH-метрии продемонстрировали у всех обследованных повышение pH влагалищной жидкости свыше 4,5 ед. Анализ Фемофлор 16 позволил выделить разнообразную как грамположительную, так и грамотрицательную флору с выраженным понижением количества лактобацилл.

При лечении жалоб на побочные эффекты препаратов пациентки не предъявляли. Непосредственно после курса проведенной терапии выявлена положительная динамика оцениваемых симптомов: уменьшилось количество вагинального отделяемого, жалобы на дискомфорт пациентки не предъявляли, оценка с помощью данных объективного осмотра, критериев Амсея показала улучшение состояния. Показатели pH-метрии пришли к норме у всех наблюдаемых больных (табл. 1), анализ ПЦР (Фемофлор 16) выявил значительное снижение титра патогенных микроорганизмов. В течение 1 месяца сохранялся положительный эффект от полученной терапии.

Таблица 1. Количество пациенток с нормальным уровнем pH влагалищной жидкости (3,8-4,5 ед.).

Table 1. The number of patients with normal pH of the vaginal fluid (3.8-4.5 units).

Сроки наблюдения / Period of examination	Основная группа / Main group (n = 37)	Контрольная группа / Control group (n = 36)
До лечения / Before treatment, n (%)	0 (0)	0 (0)
После лечения / After treatment, n (%)	37 (100)	36 (100)
Через 1 месяц / After 1 month, n (%)	34 (91,89)	34 (94,44)
Через 3 месяца / After 3 months, n (%)	30 (81,08)	31 (86,11)

Таблица 2. Качественный состав микробиоты влагалища, определенный методом ПЦР-диагностики, у 37 пациенток 1 группы.

Table 2. Qualitative composition of the vaginal microbiota as determined by PCR diagnostics in 37 patients of Group 1.

Микроорганизм / Microorganism	Нормальные значения титра КОЕ/мл / Normal titers cfu/ml	До лечения / Before treatment n (%)	После лечения / After treatment n (%)	Через 1 месяц / After 1 month n (%)	Через 3 месяца / After 3 months n (%)
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7 - 10^9	16 (43,24)	36 (97,29)	32 (86,48)	31 (83,78)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0- 10^2	2 (5,40)	37 (100)	30 (81,08)	27 (72,97)
<i>Atopobium vaginae</i>	0- 10^2	4 (10,81)	31 (83,78)	29 (78,37)	27 (72,97)
<i>Mobiluncus spp.</i>	0- 10^2	3 (8,10)	31 (83,78)	27 (72,97)	26 (70,27)
<i>Streptococcus spp.</i>	0- 10^2	5 (13,51)	37 (100)	32 (86,48)	30 (81,08)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0- 10^2	7 (18,91)	37 (100)	35 (94,59)	32 (86,48)

Примечание: n – число пациенток, имевших нормальные значения титра выявленных микроорганизмов.

Note: n – the number of patients with the presence of the above bacteria at normal titers.

Таблица 3. Качественный состав микробиоты влагалища, определенный методом ПЦР-диагностики, у 36 пациенток 2 группы.

Table 3. Qualitative composition of the vaginal microbiota as determined by PCR diagnostic in 36 patients of Group 2.

Микроорганизм / Microorganism	Нормальные значения титра КОЕ/мл / Normal titers cfu/ml	До лечения / Before treatment n (%)	После лечения / After treatment n (%)	Через 1 месяц / After 1 month n (%)	Через 3 месяца / After 3 months n (%)
<i>Lactobacillus spp.</i>	10^7 - 10^9	16 (44,44)	36 (100)	32 (88,88)	29 (80,55)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0- 10^2	5 (13,88)	36 (100)	31 (86,11)	25 (69,44)
<i>Atopobium vaginae</i>	0- 10^2	8 (22,22)	34 (94,44)	29 (80,55)	23 (63,88)
<i>Mobiluncus spp.</i>	0- 10^2	10 (27,77)	35 (97,22)	33 (91,66)	21 (58,33)
<i>Streptococcus spp.</i>	0- 10^2	4 (11,11)	36 (100)	30 (83,33)	25 (69,44)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0- 10^2	6 (16,66)	35 (97,22)	23 (63,88)	20 (55,55)

Примечание: n – число пациенток, имевших нормальные значения титра выявленных микроорганизмов.

Note: n – the number of patients with the presence of the above bacteria at normal titers.

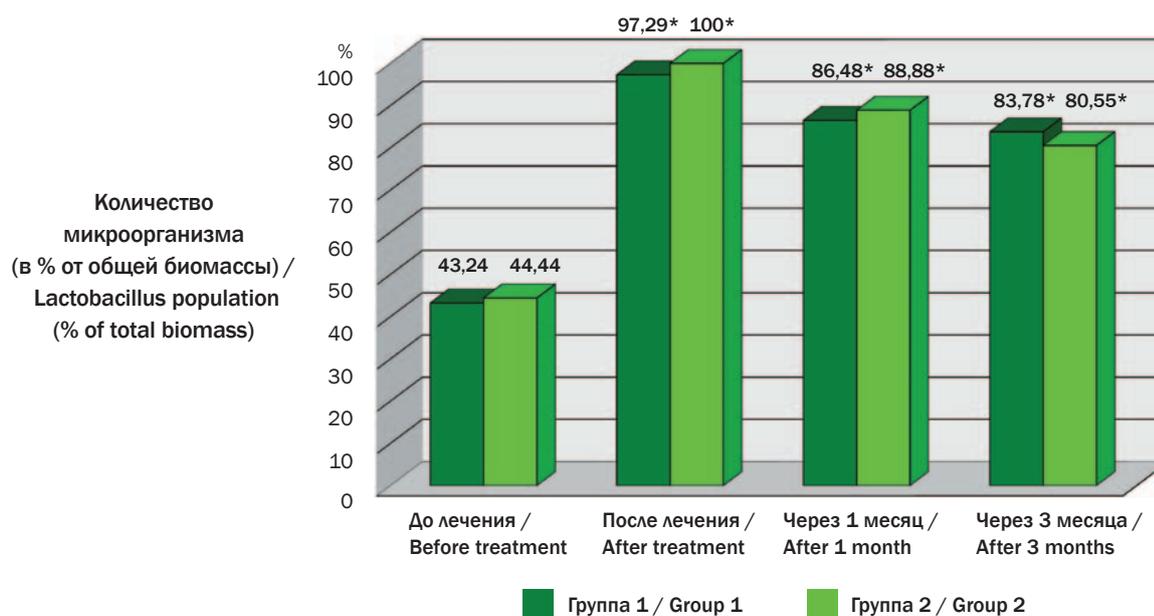


Рисунок 1. Динамика количества *Lactobacillus spp.* у пациенток до лечения и в течение трех месяцев от начала терапии.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с результатами до начала лечения.

Figure 1. The presence of *Lactobacillus spp.* in patients before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant if compared with the results before treatment.

Согласно полученным данным, отмечен существенный рост количества лактобактерий непосредственно после проведенного курса лечения в обеих группах (табл. 2, 3; рис. 1). Кроме того, зафиксировано значительное снижение уровня *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, сохранявшееся длительное время (рис. 2, 3). Очень хорошие показа-

тели были отмечены в отношении *Mobiluncus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (табл. 2, 3). Особенно интересным является тот факт, что наблюдение за пациентками на протяжении 3 месяцев показало стойкий положительный эффект от проведенной терапии, сравнимый у пациенток основной и контрольной групп.

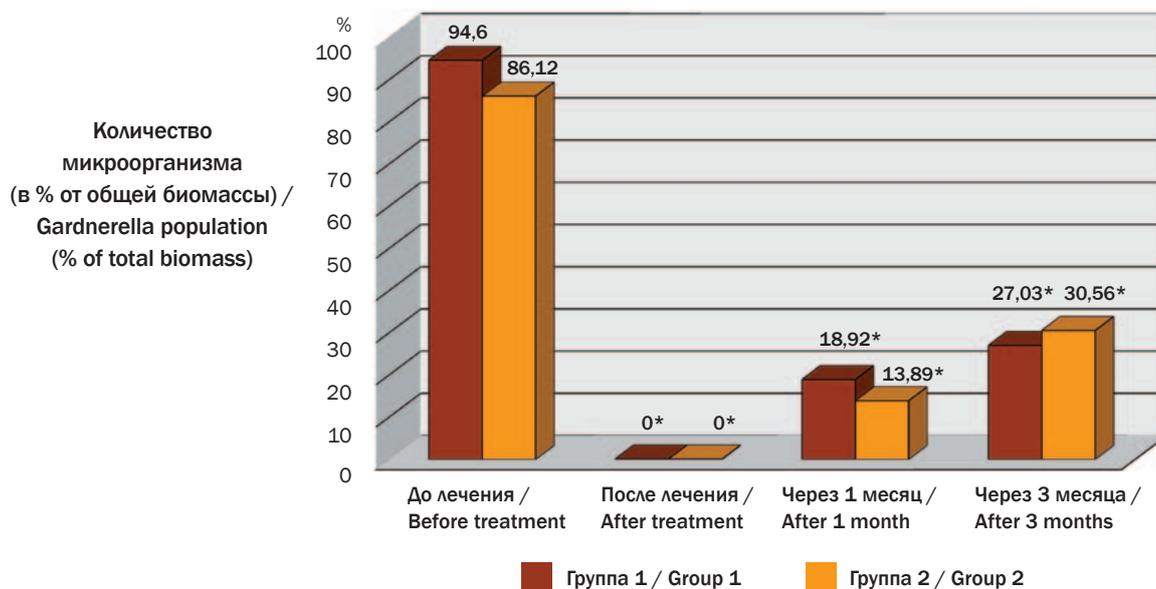


Рисунок 2. Динамика количества *Gardnerella vaginalis* у пациенток до лечения и в течение 3 месяцев от начала терапии.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с результатами до начала лечения.

Figure 2. The presence of *Gardnerella vaginalis* in patients before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant if compared with the results before treatment.

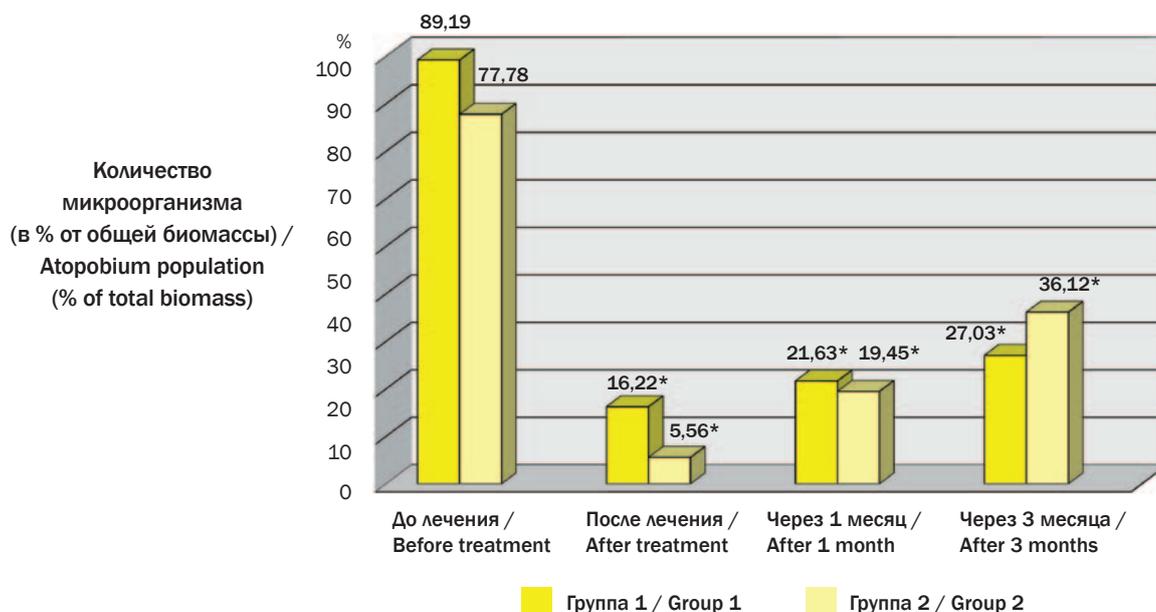


Рисунок 3. Динамика количества *Atopobium vaginae* у пациенток до лечения и в течение 3 месяцев от начала терапии.

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с результатами до начала лечения.

Figure 3. The presence of *Atopobium vaginae* in patients before the treatment and after 1 month and 3 months of therapy.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant if compared with the results before treatment.

Заключение

В нашем исследовании были получены данные положительного воздействия деквалиния хлорида при лечении бактериального вагиноза. Результаты исследования показали эффективность применения деквалиния хлорида, сопоставимую с терапией клиндамицином. Лечение с помощью антисептического препарата во многих случаях представляется предпочтительным, так как в этом случае широкий спектр действия позволяет в течение короткого срока элиминировать патогенную микрофлору; кроме того, отсутствует системное влияние на человеческий организм.

Однако необходимо принимать во внимание несовместимость вагинальных таблеток деквалиния хлорида с мылом и другими анионными поверхностно-активными веществами, а также иногда неполную растворимость таблетки во влагалище, при этом остатки вагинальной таблетки можно обнаружить на нижнем белье. Эти факторы могут ограничивать удобство применения данной формы препарата в пользу других лекарственных форм и активных ингредиентов. Поэтому в лечении бактериального вагиноза для каждой женщины необходим индивидуальный подход к выбору тактики терапии с соблюдением баланса эффективности, безопасности и удобства применения.

Литература:

1. Menard J.P., Bretelle F. How can the treatment of bacterial vaginosis be improved to reduce the risk of preterm delivery? *Women's Health*. 2012; 8: 5: 491-3.
2. Манухин И.Б. Лечите это немедленно! *StatusPraesens*. 2013; 2: 46-50.
3. Ya W., Reifer C., Miller L.E. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (2): 120. e121-e126.
4. Акушерство. Клинические лекции [Под ред. О.В. Макарова]. *М: ГЭОТАР-Медиа*. 2007: 640 с.
5. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции [Под ред.

6. Сафонова О.П., Закарян Л.М., Калущий П.В., Хурасева А.Б. Особенности вагинального биоценоза у женщин, использующих гормональную контрацепцию. 66 межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы медицины и фармации»: тезисы докладов. *Курск: Издательство КГМУ*. 2001: 299-300. URL: https://kurskmed.com/upload/departments/library/files/bibliography/Sborniki_KGMU-2000-2015.pdf.
7. Кудрявцева Л.В. Бактериальный вагиноз (пособие для врачей). *М*. 2005: 48 с.
8. Della Casa V., Noll H., Gonser S. et al. Antimicrobial activity of dequalinium

- chloride against leading germs of vaginal infection. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52: 699-705.
9. Аксенова О.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. *М*. 2005: 20 с.
10. Бактериальный вагиноз [Под ред. Е.Ф. Кира]. *СПб.: Нева-Люкс*. 2001: 364 с.
11. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. *М.: БИНОМ*. 2008: 192 с.
12. Краснополский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004; 4: 5: 26-9.

References:

1. Menard J.P., Bretelle F. How can the treatment of bacterial vaginosis be improved to reduce the risk of preterm delivery? *Women's Health*. 2012; 8: 5: 491-3.
2. Manukhin I.B. Treat it immediately! [Lechite eto nemedlenno!]. *StatusPraesens*. 2013; 2: 46-50 (in Russian).
3. Ya W., Reifer C., Miller L.E. Efficacy of vaginal probiotic capsules for recurrent bacterial vaginosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (2): 120. e121-e126.
4. Obstetrics. Clinical lectures. [Akusherstvo. Klinicheskie lektsii (Pod red. O.V. Makarova)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2007: 640 s (in Russian).
5. Diseases of the cervix, vagina and vulva. Clinical lectures. [Zabolevaniya shejki matki, vlagalishcha i vul'vy. Klinicheskie lektsii (Pod red. V.N. Prilepskoj)]. *Moskva:*

- MEDpress-inform*. 2005: 432 s (in Russian).
6. Safonova O.P., Zakaryan L.M., Kalutskiy P.V., Huraseva A.B. Features of vaginal biocenosis in women using hormonal contraception. 66 Inter-university research and practice conference of students and young scientists «Actual problems of medicine and pharmacy»: abstracts. [Osobennosti vlagalishchnogo biocenoza u zhenshchin, ispol'zuyushchih gormonal'nyuyu kontratshepciyu. 66 mezhvuzovskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya studentov i molodykh uchenykh «Aktual'nye problemy meditsiny i farmatsii»: tezisy dokladov]. *Kursk: Izdatel'stvo KGMU*. 2001: 299-300. URL: https://kurskmed.com/upload/departments/library/files/bibliography/Sborniki_KGMU-2000-2015.pdf (in Russian).
7. Kudryavtseva L.V. Bacterial vaginosis (guide for doctors). [Bakterial'nyy vaginoz (posobie dlya vrachej)]. *Moskva*. 2005: 48 s (in Russian).
8. Della Casa V., Noll H., Gonser S. et al. Antimicrobial activity of dequalinium chloride

- against leading germs of vaginal infection. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52: 699-705.
9. Aksenova O.A. Modern aspects of the clinic, diagnosis and treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age. [Sovremennyye aspekty kliniki, diagnostiki i lecheniya bakterial'nogo vagozozu u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*. 2005: 20 s (in Russian).
10. Bacterial vaginosis. [Bakterial'nyy vaginoz (Pod red. E.F. Kira)]. *SPb.: Neva-Lyuxs*. 2001: 364 s (in Russian).
11. Dmitriev G.A., Glazko I.I. Bacterial vaginosis. [Bakterial'nyy vaginoz]. *Moskva: BINOM*. 2008: 192 s (in Russian).
12. Krasnopolskiy V.I., Serova O.F., Tumanova V.A. et al. The influence of infections on the reproductive system of women. [Vliyaniye infektsiy na reproduktivnyuyu sistemu zhenshchin]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2004; 4: 5: 26-9 (in Russian).

Сведения об авторах:

Хурасёва Анна Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ. E-mail: anna_mail@bk.ru.

Реминная Татьяна Викторовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ. E-mail: kololoka@yandex.ru.

About the authors:

Khuraseva Anna Borisovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, KSMU HM of RF. E-mail: anna_mail@bk.ru.

Reminnaya Tatyana Viktorovna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education, KSMU HM of RF. E-mail: kololoka@yandex.ru.

Характеристика ультраструктуры плаценты при антенатальной гибели плода

Черешнев В.А.¹, Пичугова С.В.^{1,2}, Тулакина Л.Г.², Клейн А.В.²,
Савинова Т.Л.³, Лебедева Л.М.⁴, Бейкин Я.Б.^{1,2}

¹ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук
Россия, 620041, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

² МАУ «Клинико-диагностический центр»
Россия, 620144, Екатеринбург, ул. 8 Марта, 78В

³ Управление здравоохранения администрации г. Екатеринбурга
Россия, 620075, Екатеринбург, ул. Тургенева, 19

⁴ МАУ «Городская клиническая больница № 14»
Россия, 620039, Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, 15А

Резюме

Современный уровень развития медицины и совершенствование перинатальной службы привели к значительному снижению интранатальной и неонатальной смертности, однако показатель антенатальной гибели плода остается высоким. В связи с этим становится понятна необходимость полноценного морфологического исследования плаценты, в том числе и на ультраструктурном уровне. Цель исследования: определить ультраструктурную характеристику плаценты при антенатальной гибели плода. Материалы и методы. Проанализированы диагнозы 60 случаев антенатальной гибели плода, проведено электронно-микроскопическое исследование ультраструктуры терминальных ворсин хориона плацент. Образцы плацент фиксировали в 2,5% растворе глutarальдегида, проводили в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне с целью обезвоживания, полимеризовали в аралдитовой смоле. Ультратонкие срезы были получены на ультрамикротоме и исследованы в электронном микроскопе. Результаты. У 53 (88,3%) женщин антенатальная гибель плода произошла на ранних сроках гестации и у 7 (11,7%) женщин – на сроке 38-41 неделя. Более широко возрастной диапазон был представлен в основной группе (18 лет – 42 года), а в группе сравнения он был в пределах от 22 до 37 лет. В основной группе 16 (26,6%) женщин находились в позднем репродуктивном периоде (36 лет и старше). В диагнозах женщин с антенатальной гибелью плода наиболее часто были указаны: хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) – 23 (39%) случаев, синдром задержки развития плода (СЗРП) – 16 (27%) случаев, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – 10 (17%) случаев. Изменения структуры синцитиотрофобласта выявлены у пациенток обеих групп, чаще диагностирована вакуолизация и образование очагов деструкции. У женщин основной группы был обнаружен склероз стромы, инфильтрация мононуклеарами, а разрыхление и отек стромы выявлен у рожениц обеих групп. Изменения в сосудистом русле выявлены в 100% случаев при антенатальной гибели плода и в 40% в группе сравнения. Заключение. При антенатальной гибели плода наиболее часто диагностируются ХФПН, СЗРП, ПОНРП, морфологической основой которых можно считать деструктивные изменения синцитиотрофобласта, отечно-деструктивные, склеротические и некротические изменения стромы терминальных ворсин хориона, дисциркуляторные изменения (гиповаскуляризация, облитерация сосудов стромы, стаз и сладжирование эритроцитов, формирование эритроцитарных тромбов в просветах сосудов), изменения эндотелиоцитов с развитием эндотелиальной дисфункции, воспалительные изменения.

Ключевые слова

Аntenатальная гибель плода, плацента, хроническая фетоплацентарная недостаточность, эндотелиальная дисфункция.

Статья поступила: 23.10.2017 г.; в доработанном виде: 31.05.2018 г.; принята к печати: 21.09.2018 г.

Конфликт интересов

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

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБУН «ИИФ» УрО РАН (тема № АААА-А18-118020590108-7).

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г., Клейн А.В., Савинова Т.Л., Лебедева Л.М., Бейкин Я.Б. Характеристика ультраструктуры плаценты при антенатальной гибели плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 36-46. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.036-046.

Ultrastructure of placenta in antenatal fetal death

Chereshnev V.A.¹, Pichugova S.V.^{1,2}, Tulakina L.G.², Klein A.V.², Savinova T.L.³, Lebedeva L.M.⁴, Beikin Ya.B.^{1,2}

¹ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences
106, ul. Pervomaiskaya, Ekaterinburg, 620041, Russia

² Clinical Diagnostic Center
78B, ul. 8 Marta, Ekaterinburg, 620144, Russia

³ Public Health Administration of Ekaterinburg City
19, ul. Turgeneva, Ekaterinburg, 620075, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 14
15A, ul. 22 Parts"ezda, Ekaterinburg, 620039, Russia

Summary

*The current obstetrical protocols and the improved perinatal services have led to a significant decrease in the intrapartum and neonatal mortality; however, the rate of antenatal fetal death remains high. In a search for a mechanism of this abnormality, we conducted a comprehensive morphological study of the placental ultrastructure in women with antenatal fetal death. **Aim:** to determine the ultrastructural characteristics of the placenta in these women. **Materials and methods.** We analyzed 60 cases of antenatal fetal death and conducted an electron microscopic study of placental terminal chorionic villi. The placenta samples were fixed in 2.5% glutaraldehyde, then processed in alcohol at increasing concentration and acetone for dehydration, and finally polymerized in araldite resin. Ultrathin sections were obtained using an ultra-microtome and then examined with an electron microscope. **Results.** In 53 (88.3%) women, antenatal fetal death occurred in the early gestation period and in 7 (11.7%) women – at a period of 38–41 weeks. In the main group, the age of women ranged from 18 years to 42 years, and in the comparison group – from 22 to 37 years. In the main group, 16 (26.6%) women were in the late reproductive period (36 years and older). Among the women with antenatal fetal death, the most common diagnoses were: chronic fetoplacental insufficiency (CFPI) – 23 (39%), fetal development retardation syndrome (FDRS) – 16 (27%), and premature detachment of a normally situated placenta (PDNSP) – 10 (17%). Changes in the syncytiotrophoblast structure were detected in patients of both groups; in these changes, signs of vacuolization and destruction were most common. In women of the main group, sclerotic stroma and infiltration by mononuclears were found, whereas loosening and swelling of the stroma were detected in both groups. Changes in the vascular bed were revealed in 100% of cases with antenatal fetal death and in 40% in comparison group. **Conclusion.** In antenatal fetal death, the most common causes were: CFPI, FDRS, and PDNSP. In the morphological terms, there were destructive changes in the syncytiotrophoblast, edematous-destructive, sclerotic and necrotic changes in the stromal terminal chorionic villi, vascular changes (hypovascularization, stroma obliteration, stasis and erythrocyte sludging, formation of erythrocyte thrombi in the lumens of blood vessels), dysfunctional changes in endotheliocytes, and inflammatory changes.*

Key words

Antenatal fetal death, placenta, chronic fetoplacental insufficiency, endothelial dysfunction.

Received: 23.10.2017; in the revised form: 31.05.2018; accepted: 21.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. The study was conducted in the Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS as part of Federal assignment № AAAA-A18-118020590108-7.

Authors contributed equally to this article.

For citation

Chereshnev V.A., Pichugova S.V., Tulakina L.G., Klein A.V., Savinova T.L., Lebedeva L.M., Beikin Ya.B. Ultrastructure of placenta in antenatal fetal death. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2018; 12 (3): 36-46 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.036-046.

Corresponding author

Address: 78b, ul. 8 Marta, Ekaterinburg, 620144, Russia.

E-mail: ekb-lem@mail.ru (Pichugova S.V.).

Введение

В Российской Федерации в настоящее время наблюдается крайне неблагоприятная демографическая ситуация, характеризующаяся устойчивой депопуляцией населения, одним из факторов которой является снижение рождаемости, на фоне которой перинатальная смертность становится важной медико-социальной проблемой, что определяет актуальность исследования ее причин [1-3]. Современный уровень развития медицины и совершенствование перинатальной службы привели к значительному снижению интранатальной и неонатальной смертности, однако показатель антенатальной гибели плода остается высоким и составляет около 50% в структуре неонатальных потерь [4-7]. Несмотря на достигнутый значительный прогресс в антенатальной охране плода, мертворождение остается важной и, в основном, неизученной проблемой в акушерстве, и выявление основной причины гибели плода по-прежнему является трудной задачей [2, 4, 5, 8]. По мнению отечественных и зарубежных ученых, более чем в 40% случаев причина внутриутробной смерти остается невыясненной [9]. Одной из основных причин антенатальной гибели плода является плацентарная дисфункция [10]. В связи с этим становится понятна необходимость полноценного морфологического исследования плаценты, в том числе и на ультраструктурном уровне.

Цель исследования: определить ультраструктурную характеристику плаценты при антенатальной гибели плода.

Материалы и методы

Проанализированы диагнозы 60 случаев антенатальной гибели плода и проведено электронно-микроскопическое исследование ультраструктуры терми-

нальных ворсин хориона плацент, образцы которых отбирали непосредственно после родов в МАУ «ГКБ № 14» и МАУ «ГКБ № 20» (Екатеринбург). В качестве контрольного материала исследованы терминальные ворсины хориона 30 плацент женщин с доношенной, физиологически протекавшей беременностью. Отобранный материал предварительно фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида. Для последующей дофиксации его помещали в 1% раствор четырехвалентного диоксида осмия. После фиксации образец с целью обезвоживания проводили в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне и полимеризовали в аралдитовой смоле при температуре 60 °С. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Leica EM UC6 (Leica Mikrosystems GmbH, Австрия), контрастировали цитратом свинца и исследовали на электронном микроскопе Morgagni 268 (FEI Company, США) при ускоряющем напряжении 70 киловольт. Срезы просматривали при увеличении от 1800 до 22000. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета универсальных программ Excel (Microsoft, США) и Statistica 6 (StatSoft Inc., США) с использованием критерия Манна-Уитни, применяемого для любого распределения.

Результаты

Антенатальная гибель плода у женщин основной группы произошла на следующих сроках гестации: 22-27 недель – 8 беременных (13,3%); 28-33 недели – 20 беременных (33,3%); 34-37 недель – 25 беременных (41,7%); 38-41 неделя – 7 беременных (11,7%).

Женщины обеих групп были репродуктивного возраста, но в основной группе возрастной диапазон составил от 18 до 42 лет, а в группе сравнения – от 22 до 37 лет. При этом в основной группе 16 женщин (26,7%) находились в позднем репродуктивном пери-

оде (36 лет и старше), а в контрольной группе этот показатель составил 2 случая (6,7%).

Паритет беременности в основной группе был представлен следующим образом: у 36 (60%) женщин – первые роды, у 14 (23,3%) женщин – вторые роды и у 10 (16,7%) – третьи и более роды. В контрольной группе у 21 (70%) женщины роды были первые и у 9 (30%) женщин – вторые роды.

В основной группе большая часть женщин (78%) была родоразрешена через естественные родовые пути. У 13 (22%) роды были оперативные – путем

кесарева сечения. У всех женщин контрольной группы роды были вагинальные.

В случаях антенатальной гибели плода в диагнозе указывали виды акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии (табл. 1).

Как можно видеть, наиболее часто при антенатальной гибели плода были диагностированы хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), синдром задержки развития плода (СЗРП), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), аномальное положение плода (ягодичное и

Таблица 1. Виды акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии и частота их встречаемости у женщин с антенатальной гибелью плода.

Table 1. Types of obstetric/gynecological and extragenital disorders and their occurrence rates in women with antenatal fetal death.

Вид патологии / Type of disorder	Частота встречаемости / Occurrence rate n (%)
Акушерско-гинекологическая патология / Obstetric and gynecological disorders	
Хроническая фетоплацентарная недостаточность / Chronic fetoplacental insufficiency	23 (39)
Синдром задержки развития плода / Fetal development retardation syndrome	16 (27)
Прогрессирующая отслойка нормально расположенной плаценты / Progressive detachment of normally situated placenta	10 (17)
Маловодие / Oligohydramnios	4 (7)
Многоводие / Polyhydramnios	3 (5)
Преждевременное излитие околоплодных вод / Premature leakage of amniotic fluid	6 (10)
Гестоз / Gestosis	3 (5)
Преэклампсия / Preeclampsia	6 (10)
Длительный безводный период / Prolonged anhydrous period	1 (2)
Абсолютная короткость пуповины / Absolute shortness of the umbilical cord	2 (3)
Отеки беременных / Pregnancy associated edemas	3 (5)
Хориоамнионит / Chorionamnionitis	2 (3)
Ягодичное предлежание / Breech presentation	6 (10)
Крупный плод / Big fetus	2 (3)
Рубец на матке / Uterine scar	7 (12)
«Незрелая» шейка матки / Unripe cervix	1 (2)
Многорожавшая / Pluripara	3 (5)
Экстрагенитальная патология / Extragenital disorders	
Варикозная болезнь нижних конечностей / Leg varicose vein disease	3 (5)
Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу / Hypotensive type vegetovascular dysfunction	5 (8)
Вегетососудистая дистония по гипертоническому типу / Hypertensive type vegetovascular dysfunction	1 (2)
Инфекция В-20 / B-20 infection	3 (5)
Гепатит С / Hepatitis C	4 (7)
Rh-отрицательная кровь без титра антител / Rh-negative blood with no known antibody titers	4 (7)
Ожирение / Obesity	1 (2)
Анемия / Anemia	5 (8)
Бронхиальная астма / Asthma	1 (2)
Никотиновая зависимость / Nicotine dependence	3 (5)
Наркомания / Drug dependence	2 (3)
Гестационный сахарный диабет, кома / Gestational diabetes, coma	1 (2)

затылочное предлежание). Экстрагенитальная патология была представлена широким спектром различных заболеваний, но количественно вклад каждой из них был невелик.

При исследовании терминальных ворсин хориона, изменение ультраструктуры которых предположительно может отражать в целом процессы, происходящие в плаценте, оценивали состояние синцитиотрофобласта, стромы ворсин, сосудов, эндотелиоцитов.

Структура синцитиотрофобласта

Исследование структуры синцитиотрофобласта плаценты при антенатальной гибели плода выявило 2 типа изменений. В 18 случаях обнаружены уплотнение и гомогенность цитоплазматического матрикса синцитиотрофобласта (рис. 1а, 1б). В 2 случаях отмечена вакуолизация цитоплазмы, выявлены вакуоли небольшого размера с неровными контурами. Обычно в цитоплазме хорошо просматривалась обширная

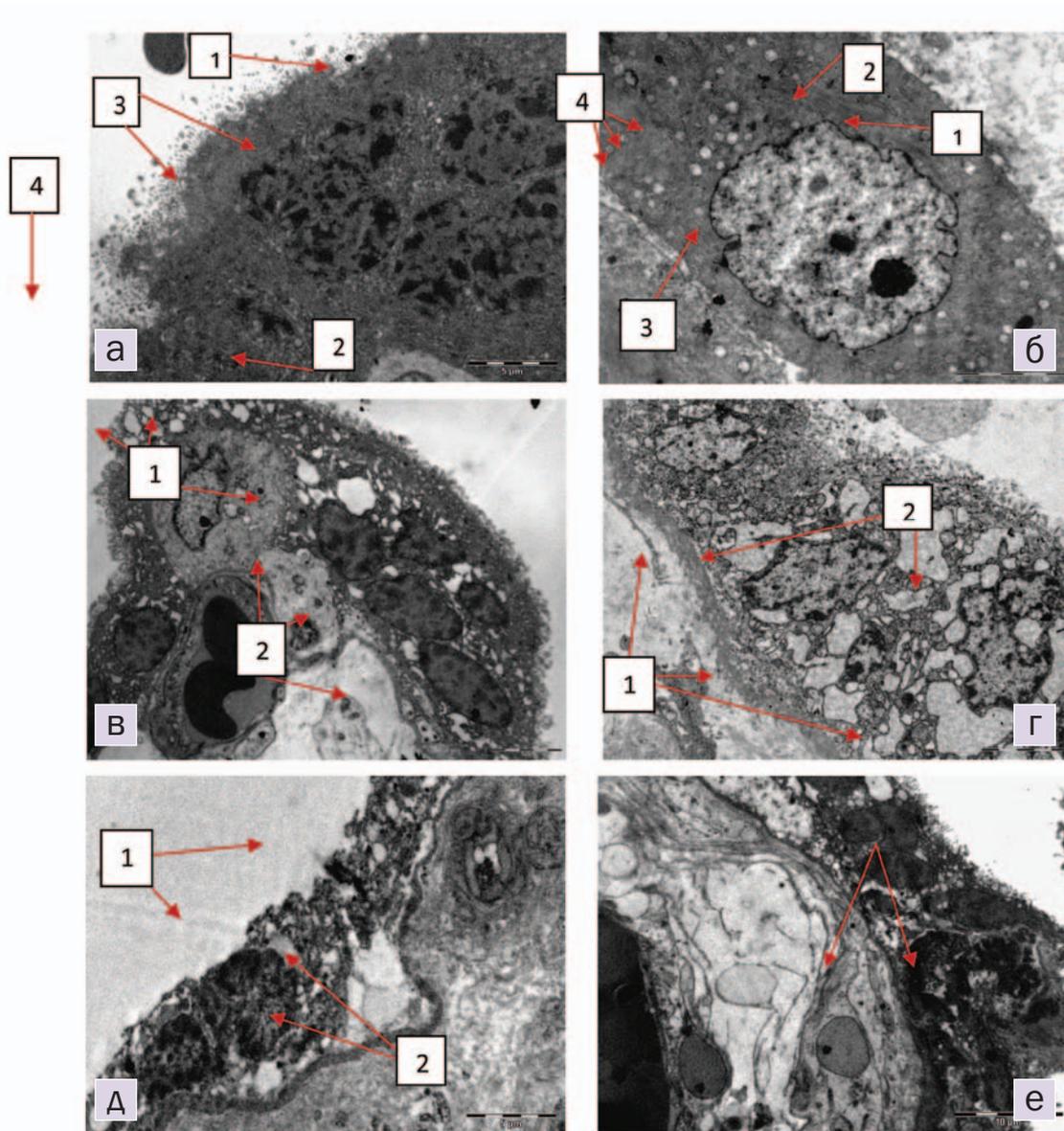


Рисунок 1. Плацента, фрагменты синцитиотрофобласта: **а** ($\times 3500$) – плотный цитоплазматический матрикс (1), обширная эндоплазматическая сеть (2), ядра (3), ворсинки щеточной каймы (4); **б** ($\times 5600$) – плотный цитоплазматический матрикс (1), каналцы эндоплазматической сети (2), ядро (3), набухшие митохондрии, разрушение крист, просветление матрикса (4); **в** ($\times 3500$) – вакуолизация цитоплазмы синцитиотрофобласта (1), ядра (2); **г** ($\times 3500$) – очаги локальной разрушения различной величины (1), деформация ядер (2); **д** ($\times 3500$) – разрушение (1) и отслойка (2) синцитиотрофобласта; **е** ($\times 3500$) – участок некроза синцитиотрофобласта (показано стрелками).

Figure 1. Placenta; fragments of syncytiotrophoblast: **a** ($\times 3500$) – dense cytoplasmic matrix (1), extensive endoplasmic reticulum (2), nuclei (3), brush border villi (4); **b** ($\times 5600$) – dense cytoplasmic matrix (1), tubules of endoplasmic reticulum (2), nucleus (3), swollen mitochondria, destruction of the cristae, lucency of the matrix (4); **v** ($\times 3500$) – vacuolization of the syncytiotrophoblast cytoplasm (1), nuclei (2); **г** ($\times 3500$) – foci of local destruction of various sizes (1), deformation of nuclei (2); **д** ($\times 3500$) – destruction (1) and detachment (2) of syncytiotrophoblast; **е** ($\times 3500$) – a section of necrosis in the syncytiotrophoblast (shown by arrows).

эндоплазматическая сеть, просветы ее канальцев были неравномерно расширены. Митохондрии в таком синцитиотрофобласте практически не визуализировались, но в 5 случаях отчетливо были видны набухшие митохондрии, наблюдали деструкцию крист и просветление митохондриального матрикса (рис. 2б). Ядра неправильной формы, неровные контуры ядер. Хроматин неомогенного вида. Ворсинки щеточной каймы обильны, истончены, распределены равномерно. Отслойка синцитиотрофобласта такой струк-

туры обнаружена в 1 случае, а участки некроза – в 4 случаях.

У женщин с физиологически протекавшей беременностью в 9 случаях обнаружена указанная структура синцитиотрофобласта, но не выявлено случаев отслойки синцитиотрофобласта; участки некроза встретились в 2 наблюдениях.

Другой вариант изменения структуры синцитиотрофобласта диагностирован в 39 случаях антенатальной гибели плода. Отмечена выраженная вакуолизация

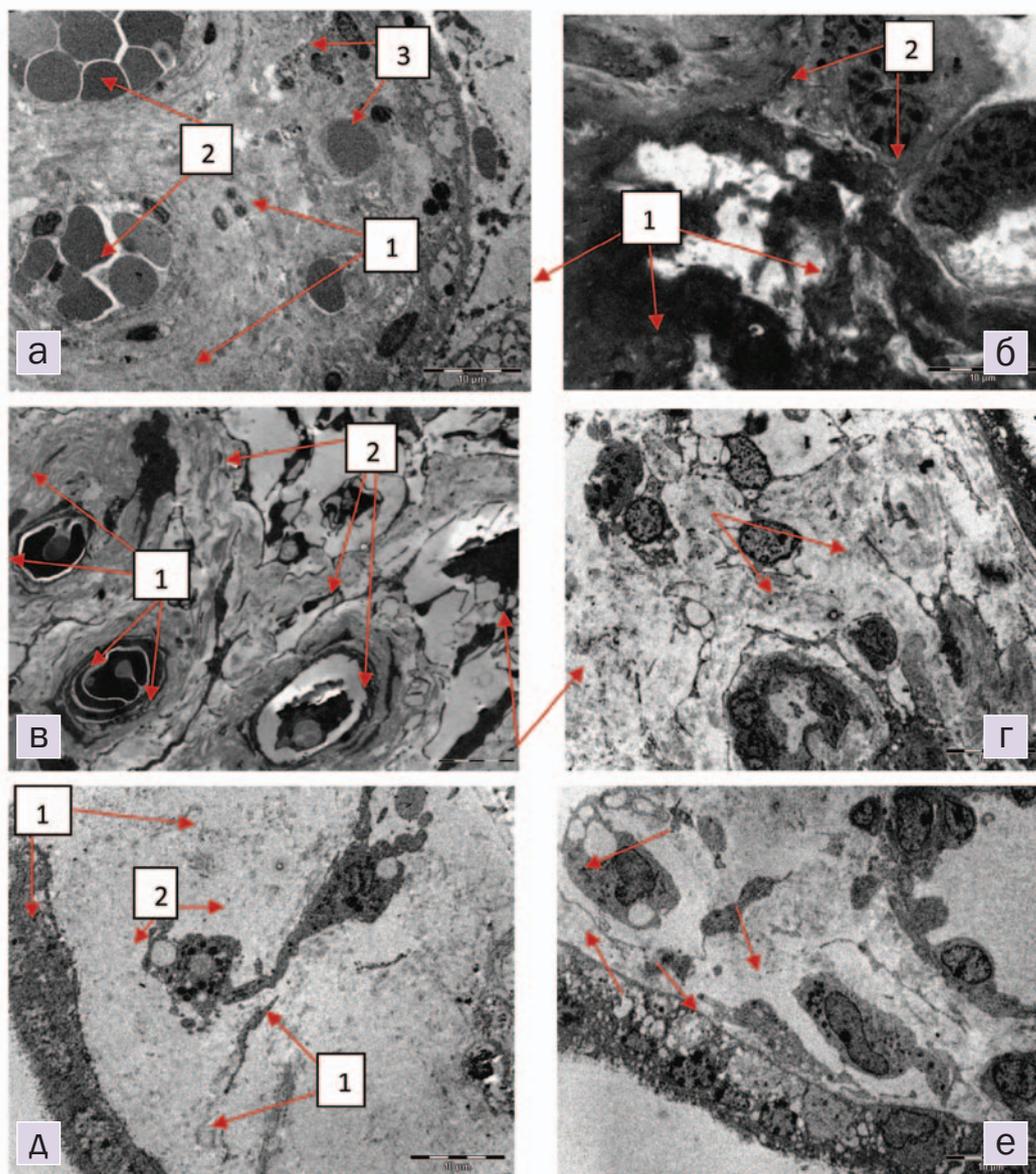


Рисунок 2. Плацента, фрагменты стромы терминальных ворсин хориона: **а** ($\times 2200$) – склероз стромы ворсины (1), периваскулярный склероз (2), синцитиотрофобласт (3); **б** ($\times 2200$) – некроз стромы (1), деструкция синцитиотрофобласта (2); **в** ($\times 1800$) – участки склероза стромы (1), отеки (2); **г** ($\times 1800$) – разрыхление стромы (показано стрелками); **д** ($\times 1800$) – выраженный отек стромы (1), мононуклеары (2); **е** ($\times 2800$) – участки расплавления стромы вокруг мононуклеаров (показано стрелками).

Figure 2. Placenta; fragments of the stromal terminal chorionic villi: **a** ($\times 2200$) – sclerosis of the villus stroma (1), perivascular sclerosis (2), syncytiotrophoblast (3); **б** ($\times 2200$) – necrosis of the stroma (1), destruction of syncytiotrophoblast (2); **в** ($\times 1800$) – foci of stroma sclerosis (1), edema (2); **г** ($\times 1800$) – loosening of the stroma (shown by arrows); **д** ($\times 1800$) – pronounced edema of the stroma (1), mononuclears (2); **е** ($\times 2800$) – areas of stroma melting around mononuclear cells (shown by arrows).

цитоплазмы синцитиотрофобласта (**рис. 1в**) с формированием очагов локальной деструкции различной величины (**рис. 1г**). Эндоплазматическая сеть в таком синцитиотрофобласте не просматривалась, и, возможно, очаги деструкции образовались вследствие разрушения канальцев и цистерн эндоплазматической сети. Во всех случаях митохондрии были резко набухшие, частично разрушены. Кристы находились в состоянии деструкции, митохондриальный матрикс опустошен. Ядра обычно были неправильной формы, нередко пикнотичны, сдавлены перинуклеарными вакуолями. Хроматин негомогенного вида. Ворсинки щеточной каймы распределены неравномерно, местами отсутствовали, нередко были отечны. При этом варианте изменения структуры синцитиотрофобласта в 10 случаях обнаружена деструкция и отслойка синцитиотрофобласта (**рис. 1д**), и в 7 случаях выявлены участки некроза (**рис. 1е**).

В группе сравнения подобная структура синцитиотрофобласта также встречалась чаще – в 21 случае, деструкция и отслойка синцитиотрофобласта обнаружена в 5 случаях, а участки некроза – в 2 случаях.

Следует отметить, что все рассмотренные плаценты обеих групп были зрелыми, о чем свидетельствовало отсутствие липидных капель в цитоплазме синцитиотрофобласта.

Структура стромы ворсин

В строме ворсин при антенатальной гибели плода также были обнаружены различные варианты изменения ультраструктуры. В 16 случаях диагностирован склероз и уплотнение стромы ворсин, причем из них в 2 случаях отмечалось массивное периваскулярное склерозирование (**рис. 2а**). При этом в 5 случаях из 16 обнаружены очаги некроза стромы (**рис. 2б**). В 15 случаях также определялся склероз стромы, но среди склерозированной ткани встречались участки расплавления интерстиция (**рис. 2в**). Разрыхление стромы, увеличение промежутков между волокнами соединительной ткани обнаружено в 8 случаях (**рис. 2г**). Отеки в строме ворсин, как локальные, периваскулярные, так и массивные, обнаружены в 18 случаях (**рис. 2д**). Обычно в такой строме были видны мононуклеары, вокруг которых и просматривались обширные просветленные зоны интерстиция (**рис. 2е**). Всего было выявлено 20 случаев инфильтрации ворсин мононуклеарами, из них в 3 случаях наблюдалось разрыхление стромы, в 12 случаях – отеки, а в 4 случаях определялся склероз стромы с локальными отеками. В 1 случае изменений структуры соединительной ткани интерстиция ворсины не было обнаружено.

У рожениц группы сравнения выявлены аналогичные изменения структуры стромы ворсин за исключением массивного склероза стромы. Участки склероза, перемежающиеся с зонами отека, были обнаружены в 6 случаях, разрыхление стромы ворсин – в 10 случаях. Отеки различной величины выявлены в остальных 14 случаях. В данной группе случаев инфильтрации

стромы ворсин мононуклеарами не наблюдали, встречались лишь одиночные клетки. Таким образом, видно, что в плацентах обеих групп наиболее часто были выявлены разрыхление и отеки стромы ворсин. Выраженный склероз стромы и ее инфильтрация мононуклеарами отмечены при антенатальной гибели плода.

Структура микроциркуляторного русла

В случаях антенатальной гибели плода были обнаружены изменения структуры микроциркуляторного русла. В 3 случаях была выявлена гиповаскуляризация ворсин, и это наблюдали в склерозированных ворсинах. Также в 11 случаях в склерозированных ворсинах обнаружены облитерированные сосуды (**рис. 3а**), а в 1 случае диагностирован некроз стромы. В плацентах контрольной группы случаев гиповаскуляризации стромы и облитерации сосудов не установлено. К нарушениям кровообращения, обнаруженным в ворсинах плацент обеих групп, следует отнести резкое полнокровие сосудов, сладжирование эритроцитов в просвете сосудов (**рис. 3б**), а в тяжелых случаях – закупорка просветов эритроцитарными тромбами (**рис. 3в**). При антенатальной гибели плода сладжирование эритроцитов и формирование эритроцитарных тромбов выявлено в 30 случаях, а в контрольной группе зафиксировано 12 таких случаев. Кроме того, в сосудах обнаружено изменение структуры эндотелиоцитов. В 5 случаях антенатальной гибели плода в сосудах плаценты обнаружены эндотелиоциты в виде узкой осмиофильной полосы (**рис. 3г**), органеллы в цитоплазме не просматривались. В 34 случаях эндотелиоциты были набухшие, с просветленной цитоплазмой, отмечали деструкцию митохондрий и складчатость контуров ядер (**рис. 3д**). Просветы сосудов были существенно сужены. Некроз и десквамация эндотелиоцитов диагностированы в сосудах ворсин 3 плацент (**рис. 3е**). В остальных 15 случаях структура эндотелиоцитов была без особенностей, и клетки представляли собой ровный монослой с гладкой поверхностью. В сосудах плацент контрольной группы обнаружено только набухание эндотелиоцитов в 18 случаях, а в остальных случаях структура эндотелиоцитов была без особенностей. Таким образом, изменения сосудов в плацентах обеих групп практически были идентичны, но при антенатальной гибели плода чаще диагностировано уплотнение эндотелиоцитов и некроз. Следует отметить, что в основной группе при склерозе стромы в 3 случаях выявлено уплотнение эндотелиоцитов, в 15 случаях – их набухание. При разрыхлении и отеке интерстиция ворсин в 2 случаях диагностировано уплотнение и осмиофилия эндотелия, в 18 случаях отмечено набухание эндотелиоцитов. В 1 случае набухание эндотелиоцитов выявлено в плаценте в сочетании с некрозом стромы.

В группе сравнения набухание эндотелиоцитов в 2 случаях наблюдали в строме с участками склероза и отеками, в 16 случаях выявлено разрыхление и выраженные отеки интерстиция ворсин.

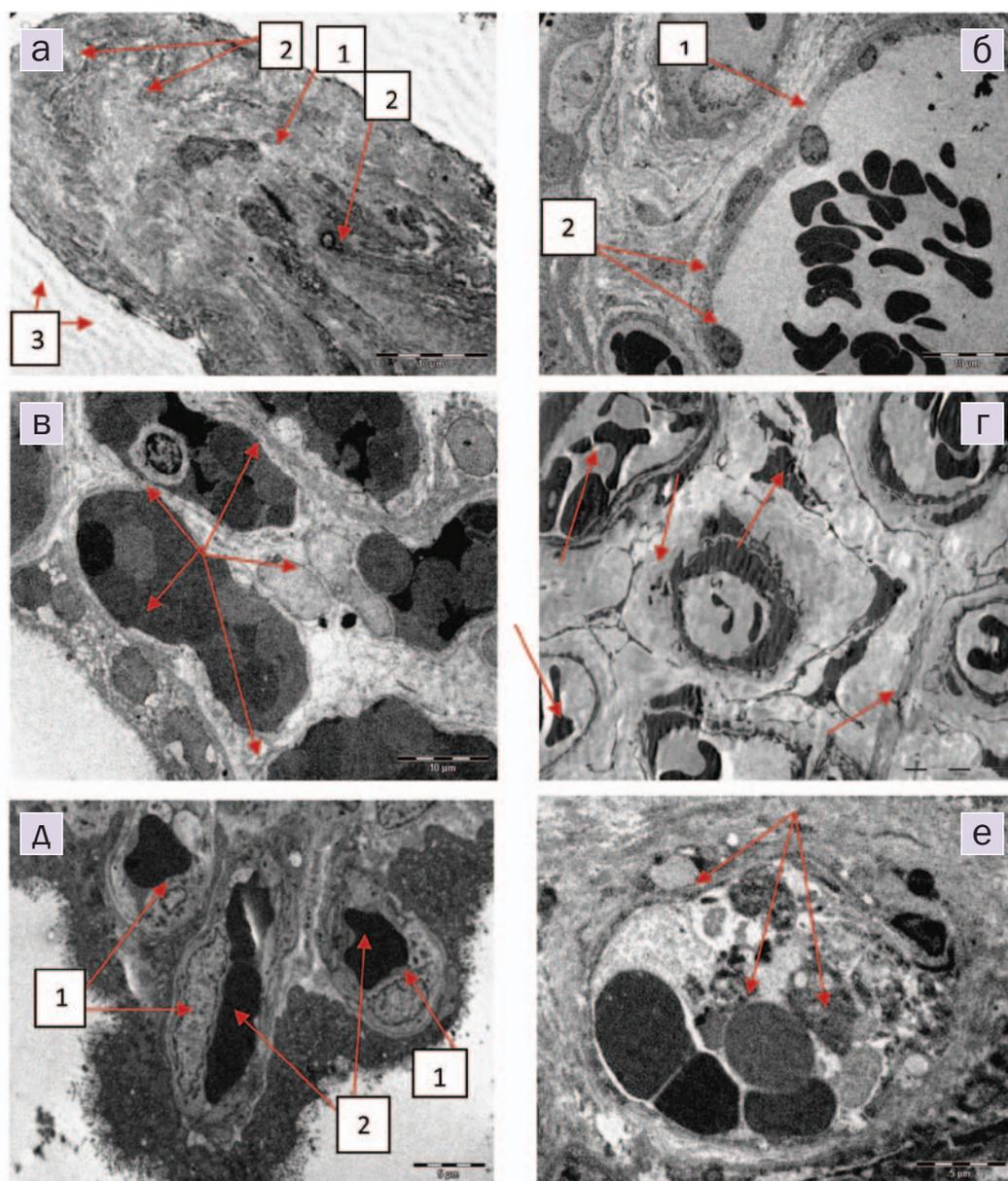


Рисунок 3. Плацента, фрагменты стромы ворсин хориона: **а** ($\times 1800$) – склероз стромы (1), облитерация сосудов (2), деструкция синцитиотрофобласта, оголение стромы (3); **б** ($\times 1800$) – резкое расширение просвета сосуда (1), сладжирование эритроцитов (2); **в** ($\times 1800$) – полнокровие сосудов, эритроцитарные тромбы в просветах (показано стрелками); **г** ($\times 2200$) – уплотнение, осмиофилия цитоплазмы эндотелиоцитов (показано стрелками); **д** ($\times 2200$) – набухание эндотелиоцитов (1), сужение просвета сосудов (2); **е** ($\times 3500$) – некроз и десквамация эндотелия (показано стрелками).

Figure 3. Placenta; fragments of the chorionic villus stroma: **a** ($\times 1800$) – stromal sclerosis (1), vascular obliteration (2), destruction of syncytiotrophoblast, denudation of stroma (3); **б** ($\times 1800$) – a sharp widening of the vessel lumen (1), erythrocyte sludging (2); **в** ($\times 1800$) – hyperemia, erythrocyte thrombi in the lumens (shown by arrows); **г** ($\times 2200$) – densification, osmiophilia of the endotheliocyte cytoplasm (shown by arrows); **д** ($\times 2200$) – swelling of endotheliocytes (1), narrowing of the vessel lumens (2); **е** ($\times 3500$) – necrosis and desquamation of the endothelium (shown by arrows).

В 2 случаях при антенатальной гибели плода выявлен некроз всех слоев плаценты, и в 1 случае диагностировано жировое перерождение последа.

Обсуждение

Из проведенного исследования видно, что в плацентах женщин как основной группы, так и группы сравнения выявлены изменения ультраструктуры последа.

Известно, что к моменту рождения плода плацента претерпевает значительные инволютивные изменения [11], что, возможно, необходимо для инициации родового процесса. Анализ структуры диагнозов рожениц при антенатальной гибели плода позволил установить, что наиболее часто встречалась ХФПН (23 случая – 39%), что не противоречит данным литературы [3, 12]. Фетоплацентарная недостаточность – клинический

синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, проявляется комплексом нарушений транспортной, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода [12, 13]. Этиология ХФПН многообразна, но существует несколько взаимосвязанных патологических механизмов ее развития. Одним из них является патологическое изменение маточно-плацентарного кровотока и нарушение фетоплацентарного кровообращения [12]. Морфологическое исследование плаценты позволило выявить дисциркуляторные изменения, такие как гиповаскуляризация стромы ворсин, резкое полнокровие сосудов, сладжирование эритроцитов и формирование эритроцитарных тромбов. Это может приводить к повышению проницаемости базальной мембраны сосудов, формированию отеков стромы с последующим развитием ишемии и склероза вплоть до некроза интерстиция.

Еще одним механизмом формирования ХФПН является развитие эндотелиальной дисфункции [14-16]. Нормальный эндотелий представляет собой однослойный специализированный слой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность стенки сосудов и выполняющих барьерную, транспортную, метаболическую и эндокринную функции, и в целом является крупнейшим аутокринным, паракринным и эндокринным органом [17, 18]. Интактные эндотелиальные клетки обладают антиадгезивными и антикоагулянтными свойствами, регулируют проницаемость сосудов [17]. В проведенном исследовании плацент в 15 случаях в основной группе и в 12 случаях в группе сравнения морфологические изменения эндотелиоцитов не были выявлены. В остальных случаях обнаружено либо уплотнение и осмиофилия эндотелиоцитов, либо их набухание, просветление цитоплазмы, что можно, вероятно, расценивать как морфологическое проявление эндотелиальной дисфункции. На фоне дисциркуляторных изменений ишемия ткани плаценты приводит к увеличению продукции свободных радикалов с последующим истощением антиоксидантной системы, и возникающий вследствие этого оксидантный стресс является одним из активаторов эндотелия [17]. Активированный, морфологически измененный эндотелий приводит к дисбалансу сосудистых факторов, в частности, к снижению выработки плацентарного фактора роста, что вызывает нарушение развития и созревания ворсин хориона, формирования синцитиотрофобласта и плаценты, и это способствует прогрессирующему нарастанию плацентарной недостаточности [19-21]. Одним из проявлений ХФПН является СЗРП [4, 7]. В нашем исследовании СЗРП диагностирован в 16 случаях (27%) антенатальной гибели плода. СЗРП рассматривают как интегральный показатель проявления общего нарушения фетоплацентарного комплекса [2]. В патогенезе СЗРП ведущая роль принадлежит гипоксии, обусловленной патологическими изменениями плаценты, дисциркуляторными причинами и эндотелиальной дисфункцией [21]. Хроническая дыхательная недоста-

точность характеризуется нарушением диффузии газов на уровне плацентарного барьера с развитием у плода латентной гипоксии. Хроническая гипоксия плода осложняется острой гипоксией и асфиксией плода в случаях ПОНРП [4, 22]. В нашем исследовании ПОНРП зафиксирована в 10 случаях (17%). Кроме того, усугубление гипоксии обусловлено нефизиологичным положением плода в случаях антенатальной гибели. Ягодичное предлежание составило 6 случаев (10%). Такое положение плода затрудняет его движение по родовым путям, удлиняет процесс родов и на фоне ПОНРП может стать причиной антенатальной гибели плода.

Следует отметить, что в формировании СЗРП, помимо хронической гипоксии, несомненно, вносит вклад и хроническая метаболическая недостаточность, развивающаяся в течение длительной метаболической дисфункции плаценты на фоне ХФПН, что приводит к внутриутробной гипотрофии и гибели плода [13].

Безусловно, большое значение в формировании ХФПН имеет инфекционный процесс. При антенатальной гибели плода хориоамнионит был указан в диагнозе всего в 2 случаях (3%), однако инфильтрация стромы ворсин мононуклеарами выявлена в 20 случаях (33%). Известно, что инфекционный агент может инфицировать плаценту без проникновения к плоду, но при этом вызывать развитие ХФПН [4, 23-25]. Наиболее часто в местах фиксации мононуклеаров отмечали расплавление интерстиция (14 случаев), а в 6 случаях обнаружен склероз стромы. Наличие инфекционного агента, скопление мононуклеаров провоцируют развитие оксидантного стресса, активацию эндотелия, формирование эндотелиальной дисфункции, задержку развития плода, инициируют ПОНРП и антенатальную гибель плода.

Самые тяжелые изменения терминальных ворсин хориона и, соответственно, всей плаценты при антенатальной гибели плода обнаружены в 2 случаях: в 2 случаях выявлен некроз всех слоев ворсин, а в 1 случае установлено их жировое перерождение. Очевидно, что такие изменения плаценты несовместимы с жизнью плода.

Заключение

Таким образом, этиология антенатальной гибели плода многофакторна. Проведенное исследование плаценты позволило на ультраструктурном уровне выявить инволютивно-дистрофические, дисциркуляторные, воспалительные изменения, приводящие к развитию ХФПН, СЗРП, ПОНРП и антенатальной гибели плода. Выявленные изменения однотипны, обнаружены в последках рожениц обеих групп. Возможно, что у женщин основной группы они возникли в более ранние сроки гестации и повлекли за собой развитие осложнений, которые и привели к гибели плода. На давность процесса указывали развитие склероза, некроза стромы и синцитиотрофобласта, облитерация сосудов, некроз и десквамация эндотелиоцитов. У женщин группы сравнения, вероятно,

аналогичные изменения плаценты также возникли, но уже к моменту рождения плода, не оказав негативного влияния на его внутриутробное развитие.

Не удалось определить основное заболевание матери, которое могло бы привести к антенатальной гибели плода, поскольку отсутствовала типичная клиническая картина; перечень экстрагенитальной патологии довольно широк, но представлен единичными случаями. Можно предположить, что имеющаяся экстрагенитальная патология роженицы усложняет течение беременности, заканчивающейся антенатальной гибелью плода.

Выводы

1. При антенатальной гибели плода наиболее часто диагностируется акушерская патология: ХФПН, СЗРП, ПОНРП, неправильное положение плода (затылочное или ягодичное).
2. Морфологической основой ХФПН, СЗРП, ПОНРП можно считать деструктивные изменения синцитиотрофобласта, отечно-деструктивные,

склеротические и некротические изменения стромы терминальных ворсин хориона, дисциркуляторные изменения (гиповаскуляризация, облитерация сосудов стромы, стаз и сладжирование эритроцитов, формирование эритроцитарных тромбов в просветах сосудов), изменения эндотелиоцитов с развитием эндотелиальной дисфункции, воспалительные изменения.

3. При антенатальной гибели плода патологические изменения структуры плаценты начинаются в ранние сроки гестации, что и приводит к развитию ХФПН, СЗРП и других осложнений, в то время как при физиологически протекающей беременности аналогичные изменения развиваются перед рождением плода, не оказывая негативного влияния на его развитие.

*Работа выполнена в рамках госзадания
ФГБУН «Институт иммунологии
и физиологии» Уральского отделения РАН
(тема № АААА-А18-118020590108-7).*

Литература:

1. Сувернева А.А., Мамиев О.Б. Перинатальная смертность: динамика, структура, тенденции, причины. *Астраханский медицинский журнал*. 2013; 3 (8): 133-5.
2. Короткова С.В., Фаткуллина И.Б., Намжилова Л.С. Современный взгляд на проблему антенатальной гибели плода. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 7: 5-10.
3. Лазарева Г.А., Хурасева А.Б., Клычева О.И. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. *Научные ведомости*. 2014; 18 (189): 5-10.
4. Чабанова Н.Б., Хасанова В.В., Шевлюкова Т.П. Антенатальная гибель плода: причины, факторы риска. *Университетская медицина Урала*. 2015; 2-3 (1): 60-2.
5. Кукарская И.И., Ербактанова Т.А. Региональные аспекты мертворождаемости в Тюменской области в 2014 году. *Медицинская наука и образование Урала*. 2015; 3: 105-9.
6. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Осипова Ю.Ю. Этиология и патогенез антенатальной гибели плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11 (3): 31-40.
7. Goldenberg R.L., McClure E.M., Belizan J.M. Commentary: reducing the worlds stillbirths. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9 (1): S1. DOI: 10.1186/1471-2393-9-S1-S1.
8. Chaiworapongsa T., Romero R., Kusanovic J.P. Unexplained fetal death is associated with increased concentrations of antiangiogenic factors in amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23 (8): 794-805.
9. Рымашевский А.Н., Уелина Г.А., Набока Ю.Л. Некоторые аспекты антенатальной гибели плода. *Валеология*. 2012; 4: 45-8.
10. Марковский В.Д., Куприянова Л.С., Ткачев А.Э. Морфофункциональные изменения в системе мать-плацента-плод при плацентарной дисфункции. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2014; 4 (116): 247-51.
11. Хэм А., Кормак Д. Гистология (в 5 томах). М.: Мир. 1983; 5: 274 с.
12. Балданова М.Ц. Фетоплацентарная недостаточность. *Вестник Бурятского университета*. 2012; 12: 267-71.
13. Барановская Е.И., Будюхин О.А., Баранчук О.А. Патоморфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности. *Здравоохранение*. 2011; 8: 4-9.
14. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеусская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. *Медицинские новости*. 2014; 3: 63-7.
15. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 1: 18-23.
16. Жирова Н.В., Егорова А.Т., Тутынина О.В. Дисфункция эндотелия в патогенезе развития плацентарной недостаточности. *Научное обозрение*. 2015; 22: 307-12.
17. Макулова М.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе гестоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014; 6: 44-54.
18. Sharma S., Mohan P. Angiogenic factors in pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension. *J Indian Acad Clin Med*. 2011; 12: 44-5.
19. Пахомова Ж.Е., Камилова М.С. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 1: 51-7.
20. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol*. 2010; 1: 1-16.
21. Ашурова Н.Г., Исматова М.И. Задержка внутриутробного развития: современный взгляд на проблему. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2015; 3: 15-8.
22. Иванова Л.А., Ильин А.Б., Абашин В.Г. Патолого-анатомические аспекты перинатальных потерь. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012; 4: 134-7.
23. Белозерцева Е.П., Белокриницкая Т.Е., Иозефсон С.А. Факторы риска антенатальной гибели плода: ретроспективное когортное исследование. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015; 2: 86-90.
24. Goldenberg R.L., Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 867-73.
25. Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Иозефсон С.А. Конфаундинг-факторы антенатальной гибели плода. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 4: 50-3.
2. Korotkova S.V., Fatkulina I.B., Namzhiлова L.S. A modern view at problem of antenatal fetal death. [Sovremennyy vzglyad na problemu antenatal'noj gibeli ploda]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2014; 7: 5-10 (in Russian).
3. Lazareva G.A., Khuraseva A.B., Klycheva O.I. Modern view on the problem of fetoplacental insufficiency. [Sovremennyy vzglyad na problemu fetoplacental'noy nedostatochnosti]. *Nauchnye vedomosti*. 2014; 18 (189): 5-10 (in Russian).
4. Chabanova N.B., Khasanova V.V., Shevlyukova T.P. Antenatal fetal death: causes, risk factors. [Antenatal'naya gibel' ploda: причины, факторы риска]. [Sovremennyy vzglyad na problemu fetoplacental'noy nedostatochnosti]. *Nauchnye vedomosti*. 2014; 18 (189): 5-10 (in Russian).

References:

1. Suverneva A.A., Mamiev O.B. Perinatal mortality: dynamics, structure, trends, causes. [Perinatal'naya smertnost': dinamika, struktura, tendencii, prichiny]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2013; 3 (8): 133-5 (in Russian).

- prichiny, faktory riska]. *Universitetskaya medicina Urala*. 2015; 2-3 (1): 60-2 (in Russian).
- Kukarskaya I.I., Erbaktonova T.A. Regional aspects of stillbirth in the Tyumen region in 2014. [Regional'nye aspekty mertvorozhdaemosti v Tyumenskoj oblasti v 2014 godu]. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2015; 3: 105-9 (in Russian).
 - Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Osipova Yu.Yu. Etiology and pathogenesis of antenatal fetal death. [Etiologiya i patogenez antenatal'noj gibeli ploda]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11 (3): 31-40 (in Russian).
 - Goldenberg R.L., McClure E.M., Belizan J.M. Commentary: reducing the worlds stillbirths. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9 (1): S1. DOI: 10.1186/1471-2393-9-S1-S1.
 - Chaiworapongsa T., Romero R., Kusanovic J.P. Unexplained fetal death is associated with increased concentrations of antiangiogenic factors in amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23 (8): 794-805.
 - Rymashevsky A.N., Uelina G.A., Naboka Yu.L. Some aspects of antenatal fetal death. [Nekotorye aspekty antenatal'noj gibeli ploda]. *Valeologiya*. 2012; 4: 45-8 (in Russian).
 - Markovsky V.D., Kupriyanova L.S., Tkachev A.E. Morphofunctional changes in the mother-placenta-fetus system at placental dysfunction. [Morfofunkcional'nye izmeneniya v sisteme mat'-placenta-plod pri placental'noj disfunkcii]. *Vestnik problem biologii i mediciny*. 2014; 4 (116): 247-51 (in Russian).
 - Ham A., Cormack D. Histology (in 5 volumes). [Gistologiya (v 5 tomah)]. *Moskva: Mir*. 1983; 5: 274 s (in Russian).
 - Baldanova M.Ts. Fetoplacental insufficiency. [Fetoplacental'naya nedostatochnost']. *Vestnik Buryatskogo universiteta*. 2012; 12: 267-71 (in Russian).
 - Baranovskaya E.I., Budyukhin O.A., Baranchuk O.A. Pathomorphological characteristics of chronic placental insufficiency. [Patomorfologicheskaya harakteristika hronicheskoj placental'noj nedostatochnosti]. *Zdravoohranenie*. 2011; 8: 4-9 (in Russian).
 - Fomina M.P., Divakova T.S., Rzhusskaya L.D. Endothelial dysfunction and balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders. [Endotelial'naya disfunkciya i balans angiogennykh faktorov u beremennykh s placental'nymi narusheniyami]. *Medicinskie novosti*. 2014; 3: 63-7 (in Russian).
 - Komilova M.S., Pakhomova Zh.E. Endothelium significance in complications development during gestational period. [Znachenie endoteliiya v razvitiit oslozhnenij gestacionnogo perioda]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 1: 18-23 (in Russian).
 - Zhirova N.V., Egorova A.T., Tutynina O.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of placental insufficiency. [Disfunkciya endoteliiya v patogeneze razvitiya placental'noj nedostatochnosti]. *Nauchnoe obozrenie*. 2015; 22: 307-12 (in Russian).
 - Makulova M.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of gestosis. [Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze gestoza]. *Zurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2014; 6: 44-54 (in Russian).
 - Sharma S., Mohan P. Angiogenic factors in pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension. *J Indian Acad Clin Med*. 2011; 12: 44-5.
 - Pakhomova Zh.E., Kamilova M.S. Assessment of endothelial dysfunction of the fetoplacental complex with premature detachment of the normally located placenta. [Ocenka disfunkcii endoteliiya fetoplacental'nogo kompleksa pri prezhdevremennoj otsojke normal'no raspolozhennoj placenty]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny*. 2016; 1: 51-7 (in Russian).
 - Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol*. 2010; 1: 1-16.
 - Ashurova N.G., Ismatova M.I. Retardation of intrauterine development: a modern view of the problem. [Zaderzhka vnutritrobnogo razvitiya: sovremennyy vzglyad na problem]. *Vestnik Soveta molodyh uchenykh i specialistov Celybinskoj oblasti*. 2015; 3: 15-8 (in Russian).
 - Ivanova L.A., Il'in A.B., Abashin V.G. Pathological and anatomical aspects of perinatal losses. [Patologo-anatomichekije aspekty perinatal'nykh poter']. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2012; 4: 134-7 (in Russian).
 - Belozertseva E.P., Belokrinitckaya T.E., Iosefson S.A. Risk factors for antenatal fetal death: a retrospective cohort study. [Faktory riska antenatal'noj gibeli ploda: retrospektivnoe kogortnoe issledovanie]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2015; 2: 86-90 (in Russian).
 - Goldenberg R.L., Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 867-73.
 - Belokrinitckaya T.E., Belozertseva E.P., Jozefson S.A. Confounding factors of antenatal fetal death. [Konfauding-faktory antenatal'noj gibeli ploda]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2014; 4: 50-3 (in Russian).

Сведения об авторах:

Черешнев Валерий Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «ИИФ» УрО РАН. E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Пичугова Светлана Владимировна – к.м.н., научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии ФГБУН «ИИФ» УрО РАН; врач высшей категории лаборатории электронной микроскопии МАУ «КДЦ». E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Тулакина Людмила Геннадьевна – к.м.н., зав. лабораторией электронной микроскопии МАУ «КДЦ». E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Клейн Алексей Вениаминович – к.м.н., врач высшей категории лаборатории электронной микроскопии МАУ «КДЦ». E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Савинова Татьяна Леонидовна – к.м.н., первый заместитель начальника управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга. E-mail: olgan@e-zdrav.ru.

Лебедева Любовь Михайловна – зам. главного врача по родовспоможению МАУ «ГКБ № 14», зав. родильным домом. E-mail: gkb14@egkb14.ru.

Яков Борисович Бейкин – д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунопатофизиологии ФГБУН «ИИФ» УрО РАН; главный врач МАУ «КДЦ», заслуженный врач РФ. E-mail: inbox@kdc-lab.ru.

About the authors:

Chereshnev Valery Aleksandrovich – MD, Professor, Academician of RAS, Chief Researcher, Laboratory of Immunophysiology and Immunopharmacology, IIP Ural Branch of RAS. E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Pichugova Svetlana Vladimirovna – PhD, Researcher, Laboratory of Immunopathophysiology, IIP Ural Branch of RAS; Certified Specialist, Laboratory of Electron Microscopy, CDC. E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Tulakina Lyudmila Gennad'evna – PhD, Head of Laboratory of Electron Microscopy, CDC. E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Kleyn Aleksey Veniaminovich – PhD, Certified Specialist, Laboratory of Electron Microscopy, CDC. E-mail: ekb-lem@mail.ru.

Savinova Tat'yana Leonidovna – PhD, First Deputy Head of Public Health Administration of Ekaterinburg City. E-mail: olgan@e-zdrav.ru.

Lebedeva Lyubov' Mikhaylovna – Deputy Chief Physician in charge of Obstetrics, CCH № 14, Head of Maternity Hospital. E-mail: gkb14@egkb14.ru.

Beikin Yakov Borisovich – MD, Professor, Head of Laboratory of Immunopathophysiology, IIP Ural Branch of RAS; Chief Physician of CDC, Honored Doctor of RF. E-mail: inbox@kdc-lab.ru.

Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога

Джобава Э.М.

Клиника «Креде Эксперто»

Россия, 109004, Москва, Товарищеский переулок, 10/1

Резюме

Образование активных форм кислорода имеет место у каждого человека. Однако не у всех оно способно приводить к оксидативному стрессу. Оксидативный стресс случается тогда, когда нарушаются механизмы естественной антиоксидантной защиты, включающей специфические ферменты (супероксиддисмутазы, пероксидазы и т.д.), а также вещества природного происхождения – антиоксиданты, к числу которых принадлежит и витамин Е. Он играет ключевую роль в борьбе с активными формами кислорода, а спектр его активности распространяется от подавления биосинтеза гема и ингибирования перекисного окисления липидов до участия в поддержании баланса «коллаген/эластин». Недостаточность витамина Е может быть как первичной, так и вторичной, однако во всех случаях она приводит к сдвигу баланса в сторону развития оксидативного стресса. Последний может играть роль в целом ряде биологических процессов, приводящих к нарушению нормально протекающей беременности. В результате может происходить как самопроизвольный аборт (выкидыш), так и преждевременные роды. Более того, он способен негативно влиять на развитие плода. Наконец, показана роль оксидативного стресса в формировании репродуктивной дисфункции у женщин, приводящей к бесплодию. В современных условиях чрезмерное увлечение безжировой и низкохолестериновой диетой привело к тому, что сформировался кластер пациентов с дефицитом витамина Е. Данная нозология требует адекватной коррекции на этапе прегравидарной подготовки для обеспечения нормального течения беременности.

Ключевые слова

Витамин Е, токоферол, оксидативный стресс, беременность, невынашивание, бесплодие.

Статья поступила: 03.04.2018 г.; в доработанном виде: 22.06.2018 г.; принята к печати: 24.09.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Джобава Э.М. Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 48-54. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.048-054.

Oxidative stress, endothelial dysfunction, cytokine imbalance, gonadotropic synergism, or all about tocopherol in the practice of an obstetrician-gynecologist

Dzhobava E.M.

«Krede Experto» Clinic

10/1, Tovarisheskiy pereulok, Moscow, 109004, Russia

Summary

Generation of reactive oxygen species (ROS) occurs in every human. The condition of oxidative stress develops when the human antioxidant defenses including the enzymes superoxide dismutase, peroxidases etc., and biological antioxidant molecules, are insufficient. Vitamin E is part of the antioxidant family. It plays a key role in neutralizing ROS, and its scope of activity ranges from the inhibition of heme biosynthesis and lipid peroxidation to maintaining the collagen/elastin balance. Vitamin E deficiency may be either primary or secondary; both shift the balance towards the development of oxidative stress, which may affect the normal course of pregnancy. As a result, pregnancy loss or preterm birth may ensue. Moreover, the oxidative stress can have a negative impact on the development of a fetus. In addition, the oxidative stress may play a role in various female reproductive disorders, eventually leading to infertility. In the today's world, the popular commitment to low-cholesterol and low-fat diets often leads to an increasing number of women with vitamin E deficiency. In order to maintain normal pregnancy, this imbalance requires an adequate correction starting at the stage of preconception care.

Key words

Vitamin E, tocopherol, oxidative stress, pregnancy, miscarriage, infertility.

Received: 03.04.2018; **in the revised form:** 22.06.2018; **accepted:** 24.09.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Dzhobava E.M. Oxidative stress, endothelial dysfunction, cytokine imbalance, gonadotropic synergism, or all about tocopherol in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3): 48-54 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.048-054.

Corresponding author

Address: 10/1, Tovarisheskiy pereulok, Moscow, 109004, Russia.

E-mail: super.lis9@yandex.ru (Dzhobava E.M.).

Введение

Токоферол (витамин E) был выделен в 20-х годах прошлого века. Тогда ученые выяснили, что без этого вещества нормальная беременность невозможна, поэтому и назвали это вещество токоферолом (tokos – потомство, rhero – приносить). В 1936 г. Бишоп и Эванс получили первый препарат токоферола из ростков пшеницы, а в 1938 г. появился и первый синтетический токоферол [1].

Сейчас под названием «витамин E» имеют в виду группу из 8 токоферолов. Это светло-желтые прозрачные вязкие масла, разрушающиеся под

действием ультрафиолета. Поступая с пищей, токоферолы всасываются в кишечнике, попадая в лимфу и кровь. С током крови они попадают в печень, где связываются с белками, и снова поступают в кровь в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), где и происходит обмен токоферолом между ЛПОНП и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). В составе ЛПНП токоферол поступает в жировую, мышечную и нервную ткани, где и выполняет свои функции: защищает клеточные мембраны от окислительного повреждения, контролирует синтез нуклеиновых кислот и гема, оптимизирует

потребление клетками кислорода. Невсосавшиеся токоферолы выводятся с калом. Тем не менее печеночный метаболизм токоферола пока остается недостаточно изученным и понятным [2].

Эффекты витамина Е

В настоящее время известно, что витамин Е является одним из четырех самых мощных и эффективных антиоксидантов. Он представляет собой жирорастворимый (липофильный) антиоксидант плазмы крови. Витамин Е выступает в виде «ловушки» свободных радикалов, играет ключевую роль в обмене селена, участвует в процессах клеточного метаболизма, являясь блокатором перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активатором митохондриальной активности [2-4]. В дозах 400-600 МЕ и более реализуется дезагрегантный эффект, когда витамин Е улучшает циркуляцию крови, обеспечивает ее нормальную свертываемость [5]. Токоферол активирует биосинтез гема, блокирует гемолиз, активирует синтез коллагена и участвует в поддержании баланса коллаген/эластин. Тем самым витамин Е участвует в поддержании гемоглобина и регенерации тканей, улучшает состояние кожи, а также обеспечивает нормальную работу мышц [5, 6]. В 1997 г. выяснили, что этот витамин способен облегчить течение болезни Альцгеймера и сахарного диабета [7]. Однако весь спектр активности и эффекты витамина Е остаются до конца неизученными.

Гиповитаминоз Е: причины, диагностика

Количество витамина Е измеряется в международных единицах (МЕ). Детям первого года жизни в сутки необходимо около 3-5 МЕ токоферола, детям 1-3 лет – около 6 МЕ, 4-10 лет – 7 МЕ. Взрослым мужчинам нужно употреблять минимум 10 МЕ витамина Е в сутки, женщинам – 8 МЕ. Однако в период беременности норма возрастает до 10-15 МЕ, а в период лактации – до 12-16 МЕ. Считается, что без неприятных последствий можно употреблять до 100 МЕ витамина Е [3, 4].

Гиповитаминоз Е может развиваться, либо если в организм поступает с пищей слишком мало этого витамина (первичная недостаточность), либо если по каким-то причинам он не всасывается в кишечнике (вторичная недостаточность). Первичная недостаточность может развиваться при неправильном, нерациональном питании. Это часто случается при искусственном вскармливании детей. Вторичная недостаточность может развиваться при муковисцидозе, синдроме мальабсорбции, хроническом панкреатите, синдроме короткой кишки, абеталипопротеинемии. Гиповитаминоз Е может развиваться как следствие глистных инвазий, инфекционных заболеваний, гипопаратиреоза, карциноидного синдрома [1, 2, 5-7].

Для постановки диагноза гиповитаминоза Е требуется опрос пациента и анализ уровня токоферола в

плазме крови. Низкое содержание α -токоферола или низкое процентное соотношение α -токоферола к общему количеству липидов в плазме крови являются критериями постановки диагноза. Без недостаточного потребления витамина Е или предрасполагающих заболеваний в анамнезе дефицит его маловероятен [3]. Исследование гемолиза эритроцитов с перекисью позволяет предположить диагноз, однако данный тест является неспецифичным. Измерение содержания в плазме крови α -токоферола является наиболее прямым и достоверным методом диагностики. У взрослых дефицит витамина Е предполагается, если содержание α -токоферола составляет менее 5 мкг/мл (менее 11,6 мкмоль/л) [4]. Поскольку аномальные уровни липидов плазмы крови могут повлиять на статус витамина Е, наиболее точным показателем у взрослых с гиперлипидемией является низкое соотношение α -токоферола с общим количеством липидов (менее 0,8 мг/г общего количества липидов). У детей и взрослых с абеталипопротеинемией содержание в плазме крови α -токоферола, как правило, определить не удается.

Оксидативный стресс и применение токоферола в акушерско-гинекологической практике

В период после имплантации в связи с растущими энергетическими потребностями зародыша происходит переключение метаболизма эмбриона с анаэробного на аэробный, что связано с васкуляризацией и формированием маточно-плацентарного кровотока. Это, в свою очередь, ведет к экспозиции эмбриона активным формам кислорода (АФК), которые начинают в избытке продуцироваться его митохондриями как побочные продукты аэробного метаболизма. Эти изменения происходят по большей части в период органогенеза – период, когда эмбрион наиболее подвержен действию разнообразных тератогенных факторов окружающей среды. Невынашивание, которое происходит во время установления клеточных и биохимических взаимодействий между маткой и зародышем в постимплантационный период, связывают со сдвигом баланса в сторону образования АФК и последующим оксидативным стрессом (ОС) [9].

Кроме того, зародыш растет и развивается в таких условиях, что его дыхание и питание обеспечиваются плацентой, а потому пропорциональное увеличение маточного кровотока является жизненно необходимым для фетоплацентарного роста. Более того, плаценте приписывается еще одна немаловажная роль – продукция подавляющей части прогестерона на ранних сроках беременности. Поэтому нормальное развитие и функционирование плаценты является предпосылкой адекватного обеспечения плода кислородом и питательными веществами и, как следствие, успешного исхода беременности.

В норме ОС увеличивается в ранние сроки беременности, что обусловлено повышением продукции АФК [10, 11]. Полагают, что нарушение работы антиоксидантной системы является ключевым фактором в формировании невынашивания на ранних сроках [12], поэтому адекватный антиоксидантный статус плаценты мог бы предотвратить те патологии беременности, что обусловлены воздействием ОС.

Не менее важной является роль ОС в преждевременных родах (роды до 37 недель гестации). Полагают, что во время нормальных родов клеточный апоптоз передает воспалительный сигнал, стимулирующий процесс родоразрешения [13]. Также процесс родов ассоциируется с теми изменениями в плацентарных мембранах, которые в норме происходят в процессе биологического старения. ОС, в свою очередь, индуцирует повреждение ДНК и укорочение теломера, что ускоряет старение фетальных мембран, приводящее к формированию воспалительного ответа, способного внести вклад непосредственно в родоразрешение [14]. Преждевременные роды характеризуются преждевременным старением плаценты, вызванным действием ОС, преждевременным старением фетальных мембран [15-17], а также дисфункцией сосудистой, эндокринной и иммунной систем [18]. Подтверждается это тем фактом, что при преждевременных родах наблюдается повышенный уровень метаболитов окислительных процессов (малондиальдегид) вместе с пониженным уровнем антиоксидантов (общий глутатион, восстановленный глутатион, селен) по сравнению с нормальными родами [19-22]. В то же время увеличивается экспрессия супероксиддисмутазы, что, по-видимому, является компенсаторным механизмом сдерживания нарастающего ОС.

Обсуждая тему витамина Е при беременности, сразу необходимо отметить весьма противоречивые данные ряда исследований по применению токоферола в дозах 400 МЕ и выше после 14 и до 22 недель беременности. Так, например, известно, что плазменная концентрация токоферола менее 12 ммоль/л связана с увеличенной частотой инфекций у матери, анемией матери, задержкой роста плода и неблагоприятными исходами беременности для матери и ребенка [2]. Другое исследование влияния омега-3 жирных кислоты и витамина Е на биомаркеры ОС и исходы беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом показало, что включение такой дополнительной терапии токоферолом 400 МЕ в течение 6 недель у беременных с гестационным сахарным диабетом имело положительные эффекты на показатели антиоксидантной защиты в плазме крови и снижало частоту проявления гипербилирубинемии у новорожденных. Однако при этом не было выявлено влияния на другие показатели течения и исходов беременности [23]. Также было отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови матери. При этом, однако, известно,

что дополнительный прием омега-3 жирных кислот (800 мг/день) в течение второй половины беременности не уменьшает риск преэклампсии и не влияет на массу плода при рождении [23].

По данным другого исследования, витамин Е в дозе 400 МЕ со II триместра (14-22 недели) не влиял на течение беременности. Также витамины Е (400 МЕ) и С (1000 мг) не уменьшали проявлений преэклампсии или гестационной гипертонии, а порой и увеличивали риски перинатальных потерь и преждевременного разрыва плодных оболочек [24, 25].

В тоже время достоверно известно, что витамин Е крайне важен и необходим для нормального функционирования репродуктивной системы женщины, однако оптимальное соотношение «эффект/доза» до настоящего времени окончательно не определено [24]. Вероятно, витамин Е дополнительно требуется и является эффективным, только когда его накопление в организме уменьшено. В свою очередь с высокими дозами витамина Е (400 МЕ и более) связано повышение риска осложнений [25, 26]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, может ли витамин Е (один или в комбинации с другими нутриентами) в течение беременности быть полезен для материнского и младенческого здоровья [26].

Наиболее интересные данные были представлены в исследовании, которое показало, что дополнительное назначение витамина Е в течение I триместра беременности и в качестве прегравидарной подготовки женщинам с потерями на ранних сроках беременности имело значимые положительные эффекты на толщину эндометрия и показатели ОС и цитокинового баланса [26]. Также отмечалось снижение риска преэклампсии при назначении витамина Е как антиоксиданта в дозе не более 200 МЕ на прегравидарном этапе и до 12 недель беременности [27]. ОС в гинекологической практике – наиболее вероятная причина акушерских осложнений. И такие простые мероприятия как отказ от курения, кофе, алкоголя, снижение массы тела и здоровый образ жизни наряду с правильным питанием и дифференцированной подобранной индивидуальной нутриентной программой могут сами по себе снизить ОС и повысить вероятность наступления и успешного вынашивания беременности [28].

Оксидативный стресс и фертильность

Как уже было сказано, важнейшей функцией витамина Е в организме является защита от негативного воздействия свободных радикалов. Свободные радикалы образуются в норме в клетках с окислительным типом метаболизма (то есть, фактически, во всех) в результате повседневной активности организма; однако их избыток может вызывать необратимые повреждения ДНК и ПОЛ.

Яичники не являются исключением. Показано, что в них регулярно продуцируются АФК, которые участвуют в фолликулогенезе, созревании фолликулов,

овуляции и функционировании желтого тела [28-31]. Экспрессия различных биомаркеров ОС наблюдается в нормально функционирующих человеческих яичниках [32, 33]. Для нормального функционирования последних должна поддерживаться на определенном уровне экспрессия таких ферментов, как Cu-Zn-супероксид дисмутаза (Cu-Zn-SOD), Mn-супероксид дисмутаза (Mn-SOD) и глутатионпероксидаза (ГП) [28]. При этом экспрессия Mn-SOD особенно выражена в метафазу мейоза II, что является свидетельством того, что данный фермент является биомаркером созревания яйцеклетки [34]. Вообще, состав фолликулярного микроокружения чрезвычайно важен для нормального созревания фолликула, что находит отражение в том, что при нарушении выработки ГП способность гамет к оплодотворению также падает. Клинически это проявляется снижением фертильности при снижении экспрессии ГП [35]. Экспрессия Cu-Zn-SOD и Mn-SOD также необходима для нормального стероидогенеза в яичниках [33].

Помимо яичников, ферменты SOD циклично экспрессируются также в стероидпродуцирующих клетках, в том числе в желтом теле. Экспрессия Cu-Zn-SOD нарастает с начала лютеиновой фазы и достигает пика в ее середине. Параллельно с этим растет и выработка прогестерона. Данные наблюдения говорят о том, что Cu-Zn-SOD является, таким образом, естественным механизмом антиоксидантной защиты желтого тела [29]. Экспрессия остальных маркеров ОС достигает пика также к середине лютеиновой фазы.

В целом, нормальный баланс между продукцией и нейтрализацией АФК является необходимым условием нормального созревания яйцеклетки, стероидогенеза, овуляции, имплантации, образования бластоцисты и лютеолиза [30, 33, 36, 37].

Бесплодие определяют как неспособность зачать ребенка в течение 12 и более месяцев при половом акте без предохранения [38]. Распространенность бесплодия составляет от 7 до 28% в зависимости от возраста женщин. ОС может принимать непосредственное участие в развитии бесплодия, поскольку способен повреждать различные компоненты клетки (липиды в составе мембран, нуклеиновые кислоты), что может привести к выраженному нарушению их функций [39]. Клинически это может проявиться как нарушением развития плода вследствие повреждения ДНК и модификации экспрессии генов [40], так и несостоятельностью имплантации [39], что подтверждается данными исследований о патогенетической роли ОС в нормальном функционировании женской репродуктивной системы [41, 42]. При этом стоит отметить, что ОС затрагивает как естественное оплодотворение, так и то, которое происходит с применением вспомогательных репродуктивных технологий [43].

Трубное и перитонеальное микроокружение влияют на оплодотворение и раннее эмбриональное развитие. Увеличение концентрации АФК в этих микроокружениях способно оказывать крайне негативный эффект

на сперматозоиды, яйцеклетки, а также на их взаимодействие, равно как и на развитие эмбриона [44]. С другой стороны, макрофаги в активированном состоянии являются непосредственными продуцентами АФК, и именно поэтому им отводится ключевая роль в развитии такой патологии как эндометриоз.

Наконец, что касается бесплодия неизвестной этиологии, то, вероятно, оно связано с повышением синтеза АФК в брюшной полости. Поддержкой этому служит тот факт, что у женщин, подвергнутых лапароскопии с целью оценки бесплодия, наблюдали более высокую концентрацию АФК, чем у женщин, прошедших операцию лапароскопической перевязки маточных труб. Так, Y. Wang с соавт. обнаружили более высокую концентрацию АФК в образцах перитонеальной жидкости у женщин с идиопатическим бесплодием, при этом данные изменения являлись статистически значимыми [45]. G. Polak с соавт. выявили, что уровень антиоксидантов у пациентов с идиопатическим бесплодием был значительно ниже, чем у контрольной группы здоровых, в отличие от концентрации малондиальдегида (маркер ОС), которая была увеличена в разы у тех же пациентов [46]. Данные результаты могут свидетельствовать о том, что ключевым патогенетическим звеном развития бесплодия может являться нарушение баланса между образованием АФК и их нейтрализацией и, как следствие, возникающий отсюда ОС.

Заключение

На основании проведенного анализа данных литературы можно сделать следующие выводы: витамин Е является источником синтеза и кофактором стероидных гормонов в частности и особенно – эстрогенов. Ввиду чрезмерного увлечения безжировой диетой и типом питания, направленным на снижение холестерина и ЛПНП, сформировался кластер витамин-Е-дефицитных пациентов. На уровне рецепторов эндометрия токоферол обладает эстрогеноподобным действием, но при этом снижает уровень патологической пролиферативной активности гормонозависимых тканей и клеток (в том числе молочных желез). Основным эффектом его состоит в восстановлении баланса стероидных гормонов в сочетании с мощной антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью и другими эффектами (антивозрастная терапия). Именно эти эффекты используются в терапии в акушерской и гинекологической практике [47].

Возможно рекомендовать дополнительный прием витамина Е женщинам ювенильного, репродуктивного и менопаузального периодов и беременным при дисбалансе эндокринной системы любого генеза, нарушениях цикла, рецепторном дефиците эстрогенов, при подготовке к беременности – в группах риска по невынашиванию или пациентам с гиповитаминозом. Наиболее эффективно применение витамина Е на прегравидарном этапе и до 12 недель беременности вследствие его влияния на инвазию трофобласта и готовность

эндометрия. Целесообразно назначение витамина Е при дисфункции яичников во время ювенильного и репродуктивного периодов в качестве нутриентной терапии в составе комплексной (гормональной или негормональной) терапии. В период перименопаузы витамин Е может быть рекомендован как компонент антивозрастной терапии и в высоких дозах – при отказе или/и противопоказаниях к применению менопаузальной гормональной заместительной терапии.

Вне беременности доза не должна превышать 600-800 МЕ в сутки. Во время беременности доза витамина Е является обсуждаемой, однако в целом не должна превышать 400 МЕ. При этом существуют также данные о 100 или 200 МЕ как о максимальной суточной дозе. Отсюда можно сделать вывод, что данные разнятся, и единой точки зрения на этот счет нет, в связи с чем доза свыше 100 МЕ в сутки должна иметь обоснование.

Литература / References:

- Niki E., Traber M.G. A history of vitamin E. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 207-12.
- Traber M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences American Society for Nutrition. *Adv Nutr.* 2014; 5: 503-14. DOI: 10.3945/an.114.006254.
- Maras J.E., Bermudez O.I., Qiao N. et al. Intake of alpha-tocopherol is limited among US adults. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104: 567-75.
- Traber M.G. Vitamin E. In: Present knowledge in nutrition [Eds. J. Erdman, I. Macdonald, S. Zeisel]. 10th ed. *Wiley-Blackwell.* 2012: 214-29. DOI: 10.1002/9781119946045.
- Oski F.A., Barness L.A. Hemolytic anemia in vitamin E deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1968; 21: 45-50.
- Fulgoni V.L., Keast D.R., Bailey R.L., Dwyer J. Foods, fortificants, and supplements: where do Americans get their nutrients? *J Nutr.* 2011; 141: 1847-54.
- Gao X., Wilde P.E., Lichtenstein A.H. et al. The maximal amount of dietary alpha-tocopherol intake in U.S. adults (NHANES 2001-2002). *J Nutr.* 2006; 136: 1021-6.
- Alcolea M.P., Colom B., Lladó I. et al. Mitochondrial differentiation and oxidative phosphorylation system capacity in rat embryo during placental period. *Reproduction.* 2007; 134: 147-54.
- Jenkins C., Wilson R., Roberts J. et al. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal.* 2000; 2: 623-8.
- Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122: 369-82.
- Biri A., Kavutcu M., Bozkurt N. et al. Investigation of free radical scavenging enzyme activities and lipid peroxidation in human placental tissues with miscarriage. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13 (5): 384-8.
- Liu A.X., Jin F., Zhang W.W. et al. Proteomic analysis on the alteration of protein expression in the placental villous tissue of early pregnancy loss. *Biol Reprod.* 2006; 75: 414-20.
- Phillippe M. Cell-free fetal DNA, telomeres, and the spontaneous onset of parturition. *Reprod Sci.* 2015; 22: 1186-201.
- Polettini J., Behnia F., Taylor B.D. et al. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? *PLoS ONE.* 2015a; 10: e0137188.
- Polettini J., Dutta E.H., Behnia F. et al. Aging of intrauterine tissues in spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes: a systematic review of the literature. *Placenta.* 2015b; 36: 969-73.
- Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol.* 2014a; 5: 567.
- Menon R., Boldogh I., Hawkins H.K. et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol.* 2014b; 184: 1740-751.
- Romero R., Kusanovic J.P., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25: 313-27.
- Cinkaya A., Keskin H.L., Buyukkagnici U. et al. Maternal plasma total antioxidant status in preterm labor. *J ObstetGynaecol Res.* 2010; 36: 1185-8.
- Ahamed M., Mehrotra P.K., Kumar P., Siddiqui M.K.J. Placental lead induced oxidative stress and preterm delivery. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2009; 27: 70-4.
- Mustafa M.D., Pathak R., Ahmed T. et al. Association of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms and oxidative stress markers in preterm labor. *Clin Biochem.* 2010; 43: 1124-8.
- Rayman M.P., Wijnen H., Vader H. et al. Maternal selenium status during early gestation and risk for preterm birth. *CMAJ.* 2011; 183: 549-55.
- Jamilian M., Mazloomi M., Sanami M., Asemi Z. A randomized controlled clinical trial investigating the effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on biomarkers of oxidative stress, inflammation and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *Can J Diabetes.* 2017; 41: 143-9.
- Gagné A., Wei S.Q., Fraser W.D., Julien P. Absorption, transport, and bioavailability of vitamin E and its role in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31 (3): 210-7.
- Klemmensen A., Tabor A., Osterdal M. et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57 346 women. *BJOG.* 2009; 116: 964-74.
- Zahra H., Nasrin S., Behnaz K. The effects of vitamin E supplementation on endometrial thickness, and gene expression of vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokines among women with implantation failure. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 12: 1-8. DOI: 10.1080/14767058.2017.1372413.
- Vadillo-Ortega F., Perichart-Perera O., Espino S. et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: randomized controlled trial. *BMJ.* 2011; 342: d2901. DOI: 10.1136/bmj.d2901.
- Tamate K., Sengoku K., Ishikawa M. The role of superoxide dismutase in the human ovary and fallopian tube. *J Obstet Gynaecol.* 1995; 21: 401-9.
- Sugino N., Takiguchi S., Ono M. et al. Nitric oxide concentrations in the follicular fluid and apoptosis of granulosa cells in human follicles. *Hum Reprod.* 1996; 11: 2484-7.
- Jozwik M., Wolczynski S., Szamatowicz M. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 409-13.
- Sabatini L., Wilson C., Lower A. et al. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999; 72: 1027-34.
- Shiotani M., Noda Y., Narimoto K. et al. Immunohistochemical localization of superoxide dismutase in the human ovary. *Hum Reprod.* 1991; 6: 1349-53.
- Suzuki T., Sugino N., Fukaya T. et al. Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertil Steril.* 1999; 72: 720-6.
- El Mouatassim S., Guerin P., Menezo Y. Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 720-5.
- Paszowski T., Traub A.I., Robinson S.Y. et al. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin Chim Acta.* 1995; 236, 173-80.
- Ishikawa M. Oxygen radicals-superoxide dismutase system and reproduction medicine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1993; 45: 842-8.
- Sugino N., Takiguchi S., Kashida S. et al. Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 2000; 6: 19-25.

38. ASRM Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definition of "infertility". *Fertil Steril.* 2004; 82 (Suppl 1): S206.
39. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod Med Bio.* 2004; 3: 177-99.
40. Dennery P.A. Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2004; 6: 147-53.
41. De Bruin J.P., Dorland M., Spek E.R. et al. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women. *Biol Reprod.* 2002; 66: 1151-60.
42. Bedaiwy M.A., Falcone T., Sharma R.K. et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod.* 2002; 17: 426-31.
43. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S. et al. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Hum Reprod.* 2004b; 8: 616-27.
44. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril.* 2003; 79: 829-43.
45. Wang Y., Sharma R.K., Falcone T. et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril.* 1997; 68: 826-30.
46. Polak G., Koziol-Montewka M., Gogacz M. et al. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 94: 261-63.
47. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21 (3): 219-22.

Сведения об авторе:

Джобова Элисо Мурмановна – д.м.н., профессор, медицинский директор, клиника «Креде Эксперто». Тел.: +7(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

About the author:

Dzhobava Eliso Murmanovna – MD, Professor, Medical Director, «Krede Experto» Clinic. Tel.: +7(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения

Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Большая часть негативных последствий для здоровья и развития детей, появившихся на свет благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям, связана с бесплодием, возрастом и сопутствующим комплексом метаболических, генетических и эпигенетических изменений, отражающихся на качестве гамет и течении беременности. Совершенствование новых технических возможностей процедуры экстракорпорального оплодотворения, проведение преимплантационной генетической диагностики будут способствовать повышению уровня здоровья таких детей.

Ключевые слова

Вспомогательные репродуктивные технологии, здоровье детей, экстракорпоральное оплодотворение.

Статья поступила: 22.06.2018 г.; в доработанном виде: 14.08.2018 г.; принята к печати: 18.09.2018 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

Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Богомазова И.М., Гарина А.О. Здоровье детей после вспомогательных репродуктивных технологий: вероятные риски и возможные осложнения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 56-63. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.056-063.

The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications

Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.B., Belousova V.S., Bogomazova I.M., Garina A.O.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

Most of the negative consequences for the health and development of children born through assisted reproductive technologies are related to health status of their mothers, i.e. infertility, age and the related metabolic, genetic and epigenetic changes affecting the quality of gametes and pregnancy. Improvement of the current techniques of in vitro fertilization, preimplantation genetic diagnosis and other preventive measures will have a favorable effect on the health status of such children.

Key words

Assisted reproductive technologies, children's health, in vitro fertilization.

Received: 22.06.2018; **in the revised form:** 14.08.2018; **accepted:** 18.09.2018.

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

Pitskhelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.B., Belousova V.S., Bogomazova I.M., Garina A.O. The health status of children born through assisted reproductive technologies: probable risks and possible complications. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3) 56-63 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.056-063.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.
 E-mail: Elena-dok@rambler.ru (Pitskhelauri E.G.).

Введение

Популярность решения отложить рождение ребенка значительно возросла за последние несколько десятилетий. Последние годы показатель рождаемости детей от женщин 30–44 лет неуклонно возрастает. Так, с 2007 г. отмечается увеличения количества родов у женщин старше 40 лет на 15%, у женщин в возрасте 36–39 лет и 30–34 лет – на 9 и 1%, соответственно [1]. Однако с возрастом фертильная функция снижается, и многие пары сталкиваются с проблемой бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют огромному количеству бесплодных пар иметь детей.

Однако остается открытым вопрос о здоровье этих детей. Это важно для самих людей, зачатых методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), для бесплодных пар, принимающих решение о проведении ЭКО, а также для всего населения, поскольку методы ВРТ уже перестали быть экспериментальными и широко внедряются в повседневную практику.

Исходы здоровья детей после ВРТ

По данным ВОЗ, к 2015 г. благодаря методам ВРТ у бесплодных пар родилось более 5 млн. детей. Каждый год в мире проводится около 1,5 млн. циклов ВРТ, и благодаря им рождается около 350 тыс. детей [2].

Согласно отчету Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), в 2015 г. в стране провели 105 тыс. циклов ЭКО – на 40 тыс. больше, чем в 2013 г.

При анализе здоровья детей после ВРТ можно выделить несколько аспектов: перинатальные осложнения после ВРТ; риск врожденных пороков развития; вероятность развития онкологических и эндокринных заболеваний; эпигенетические нарушения [3, 4].

По данным литературы, дети, рожденные после применения ВРТ, имеют более высокие риски гипотрофии, недоношенности, перинатальной заболеваемости и смертности, врожденных пороков развития и эпигенетических изменений по сравнению с естественно зачатыми детьми. Однако эти данные противоречивы, и в настоящее время трудно определить, повышаются ли эти риски из-за самих процедур ВРТ (гормональная стимуляция яичников, манипуляции с гаметами, искусственное оплодотворение, культивирование эмбрионов *in vitro*, замораживание) или имеют общее происхождение с родительским бесплодием как значимым фактором (пациенты, прибегающие к методам ВРТ, зачастую старше, имеют генетические нарушения, проблемы с гаметогенезом, вынашиванием и т.д.) [3, 5, 6]. Общеизвестным риском для ЭКО является перенос 2 эмбрионов с развитием многоплодной беременности (повышены риски преждевременных родов, синдрома задержки роста плода, перинатальной заболеваемости и смертности) [4].

По данным некоторых авторов, у детей, рожденных в результате ЭКО, повышается риск врожденных аномалий развития на 30-40% [3, 6]. При этом у детей, родившихся у родителей с бесплодием в анамнезе, но отказавшихся от процедуры ЭКО, эта цифра достигает 25% [7]. По данным литературы, врожденные пороки развития чаще всего связаны с мочеполовой или опорно-двигательной системой [5]. Однако до настоящего времени нет четких данных, связан ли повышенный риск врожденных пороков после ЭКО с причинами бесплодия, возрастом пациентов, генетическими факторами или с самой процедурой ЭКО. При анализе частоты врожденных пороков развития у детей при ЭКО в сравнении с самопроизвольными беременностями относительный риск составил 1,29. Однако при статистическом учете фактора бесплодия данный риск составил 1,01, что, по данным исследователей, свидетельствует об отсутствии негативного влияния самой процедуры ЭКО на повышенный риск врожденных аномалий развития плода [8].

Международное проспективное исследование, в котором отслеживали более 1500 детей (после одноплодной беременности) после спонтанных беременностей, ЭКО, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ, от англ. ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection) в возрасте до 5 лет, сообщает об увеличении детских болезней, хирургических операций, лечения и госпитализации у детей после ВРТ [8]. При этом ни в одной работе нет указаний на конкрет-

ные проблемы со здоровьем в течение 5 лет, включая проблемы со зрением или слухом. Vouillon С. с соавт. считают, что у детей после ВРТ может быть повышен уровень соматических заболеваний, к примеру, сердечно-сосудистых, однако у большей части детей после ВРТ не отмечено какой-либо соматической патологии [5].

При оценке психомоторного развития необходимо учитывать факторы риска, которые оказывают негативное влияние, такие как низкий вес при рождении и недоношенность [5]. По имеющимся данным литературы, у ребенка 1 года психомоторное развитие идентично развитию ребенка, зачатого естественным образом. Что касается умственного развития, при наблюдении детей после ВРТ в течение 5 лет не было обнаружено существенной разницы с естественно зачатыми детьми того же возраста. Аналогичным образом риск аутизма у детей ВРТ не увеличивается [4].

Эпигенетические нарушения

Некоторые ученые предполагают, что методы ВРТ влияют на эпигенетику и таким образом на развивающийся эмбрион [3-5], при этом повышается риск импринтинговых заболеваний у детей после ВРТ [9]. При геномном импринтинге имеет место моноаллельный характер экспрессии материнских и отцовских генов: 1 аллель каждого импринтингового гена в зависимости от родительского происхождения является молчащим. Для нормального развития импринтинг требует наличия как материнского, так и отцовского геномов. Импринтинг играет значительную роль в регуляции эмбрионального роста, плацентарной функции и нейрорегуляторных функций. Эпигенетические модификации, которые происходят во время гаметогенеза, выступают в качестве первичных маркеров импринтинга. Вероятно, таким маркером является метилирование ДНК, которое наблюдается вблизи большинства импринтинговых генов, являясь одновременно наследственной и обратимой эпигенетической модификацией, которая передается после репликации ДНК. Чтобы передать этот эпигенетический маркер от одного поколения к другому, импринты должны быть удалены в первичных зародышевых клетках и восстановлены во время гаметогенеза [9]. Изменения в процессе метилирования приводят к нарушению процессов транскрипции и трансляции [7]. Из всех известных болезней геномного импринтинга наиболее исследованы у детей после ВРТ синдром Беквита-Видемана (СБВ) и синдром Ангельмана [4]. Однако неясно, в какой момент возникают эти ошибки импринтинга [6]. Действительно, процент детей с СБВ, зачатых при помощи ВРТ, составляет 4-5% против 2-3% в популяции. При этом во всех проанализированных случаях СБВ после ВРТ генетические нарушения отсутствуют, есть только эпигенетические нарушения, называемые эпимутациями [5]. Механизмы, запускающие эти эпимутации, остаются неясными. А. Mussa

с соавт. исследовали риск синдрома СБВ у детей после ЭКО в Пьемонте (Италия) в период с 2005 по 2014 г. Всего родилось 379872 детей, в том числе 7884 после ВРТ. СБВ выявлен у 38 детей, 7 из них зачаты при помощи ВРТ и 31 – естественным путем. Показатель рождаемости СБВ в группе ВРТ был значительно выше, чем у естественно зачатой группы (1:1126 против 1:12254; $p < 0,001$) [10]. M. Hansen с соавт. собрали данные в когорте с известными нарушениями импринтинга: СБВ, синдром Рассела-Сильвера, синдром Прадера-Вилли, псевдогипопаратиреоз, синдром гипометилирования у матери. В ВРТ случаях было 4 (0,2%) случая против 30 (0,01%) после самопроизвольной беременности [11].

Однако некоторые авторы считают причинами повышенного риска импринтинговых нарушений у детей, рожденных после ЭКО, патологические изменения в репродуктивной функции родителей (нарушения импринтинга присутствуют уже в гаметках), и доказательств связи самих процедур ВРТ с болезнями импринтинга нет [5]. Было выявлено, что сперма бесплодных мужчин имеет большее количество ошибок импринтинга. Голландское исследование, сравнивающее распространенность синдромов Ангельмана, Беквита-Видемана и Прадера-Вилли среди детей, зачатых ВРТ, по сравнению с детьми, зачатыми субфертильными парами без помощи ВРТ, показало, что повышенное распространение может быть объяснено только субфертильностью [12]. A.M. Jaques с соавт. получили следующие данные: частота врожденных дефектов у бесплодных пар, которые с опозданием (более 12 месяцев регулярной половой жизни без предохранения) достигают беременности без помощи методов ВРТ, почти такая же, как у пар, применивших ВРТ [7, 13]. Эти данные также указывают на то, что именно недостаточность репродуктивной функции родителей определяет более высокую вероятность импринтинговых нарушений у детей, рожденных после ВРТ, а не сама процедура ЭКО.

Нарушение импринтинговой активности после ВРТ также может быть причиной аномальной регуляции генов рака и, как следствие, повышенного риска злокачественных новообразований [4]. В первых опубликованных исследованиях о возникновении рака у детей, зачатых искусственно, сообщалось об увеличении риска развития эмбриональных опухолей, таких как нейробластома или лейкемия у этих детей. Тем не менее последние опубликованные исследования более обнадеживают и не показывают более высокий риск развития рака после ВРТ. Исследование, проведенное в Институте Кюри в Париже и опубликованное в 2013 г., не обнаружило никакой связи развития ретинобластомы у детей, родившихся у пар, использовавших методы ВРТ.

L. Foix-L'Helias с соавт. исследовали, повышен ли риск развития ретинобластомы у детей, зачатых при помощи ВРТ. Риск ретинобластомы не зависел от способа зачатия, но возрастал с увеличением длитель-

ности бесплодия. Среди женщин, не получавших лечения по поводу бесплодия, риск ретинобластомы был выше, если время до наступления беременности составляло более 24 месяцев [14, 15].

Шведское исследование, основанное на большом числе детей ($n = 26692$), показало несколько более высокий риск развития рака у детей, рожденных от ВРТ, что может быть связано с определенными факторами риска, такими как недоношенность и респираторный дистресс-синдром при рождении [5].

Многие авторы изучали риск опухолей центральной нервной системы (ЦНС) после ВРТ по сравнению с группой детей, родившихся после спонтанных беременностей [16]. Метаанализ из 25 исследований показал, что у детей после ВРТ риск развития рака ЦНС не был достоверно повышен по сравнению с детьми, родившимися после спонтанной беременности [1]. Также S.R. Catford с соавт. не выявили различий между рисками выявления онкозаболевания в детском возрасте при использовании родителями ЭКО и ИКСИ [2].

Риск хромосомной патологии плода

Одной из главных проблем ЭКО остается ploidy-аномалии эмбриона. При анеуплоидии число хромосом в клетках не кратно гаплоидному набору. С возрастом количество таких ошибок увеличивается, так как с возрастом все чаще возникают ошибки в анафазе мейоза 1 и мейоза 2 [18]. Так, у женщин старше 40 лет примерно в 35% беременностей у плода встречаются трисомии, а у женщин 27-35 лет – в 2-3% беременностей [20]. Анеуплоидия является главной причиной низкого качества ооцитов, задержки развития эмбриона, неудач имплантации [17]. Анеуплоидия – ведущая причина врожденных дефектов [18]. Также данная патология является главной причиной выкидышей и обнаруживается в 28-78% материалов абортусов у женщин с привычным невынашиванием [19].

J.M. Franasiak с соавт. исследовали 15169 эмбрионов, полученных в 3392 циклах у 2701 пациенток в возрасте 22-49 лет. Наименьшее количество анеуплоидных эмбрионов (2-6%) было у женщин 26-37 лет. У женщин младше 23 лет их уровень составлял более 40%, в 42 года – 33%, в 44 года – 54% [21].

F.M. Ubaldi с соавт. исследовали клинические исходы у 137 женщин 44-47 лет после проведения преимплантационной генетической диагностики. В 102 (68%) из 150 проведенных циклов были получены бластоцисты, однако доля зуплоидных бластоцист составила 11,8% (22 из 187). Ни одной зуплоидной бластоцисты не было получено у женщин старше 45 лет [22].

Одной из причин плохих исходов ВРТ являются эндокринные и метаболические нарушения у женщин с ожирением, способствующие увеличению риска снижения фертильности и бесплодия, самопроизвольных абортусов [23]. Метаболические нарушения в фолликулярной жидкости у женщин с ожирением могут способствовать изменению качества ооцита

[24]. С другой стороны, K.N. Goldman с соавт. выяснили, что индекс массы тела (ИМТ) не влияет на количество и долю зуплоидных эмбрионов при проведении ЭКО [23]. A. La Marca с соавт. также не нашли значимой взаимосвязи между ИМТ и уровнем зуплоидных эмбрионов [25].

Одним из важных факторов, определяющих исходы ВРТ, является овариальный резерв. И количественные и качественные характеристики ооцитов с возрастом снижаются. Не исключено, что женщины со сниженным овариальным резервом имеют ооциты худшего качества, поскольку у женщин с детьми, имеющими трисомию по 21 хромосоме, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) был значительно повышен, что свидетельствует о сниженном овариальном резерве яичников, а женщины со спонтанным выкидышем с анеуплоидными абортусами имели значительно более высокий уровень ФСГ по сравнению с женщинами, у которых абортусы были зуплоидными [25]. Овариальный резерв оценивают неинвазивно при измерении уровня антимюллера гормона (АМГ).

A. La Marca с соавт. исследовали влияние возраста и овариального резерва (посредством измерения АМГ) на количество зуплоидных эмбрионов и возможность получить хотя бы одну зуплоидную бластоцисту для переноса. Доля зуплоидных бластоцист на 1 пациентку составила 36,2% и, как и предполагалось, отрицательно коррелировала с возрастом и положительно с уровнем АМГ и количеством полученных зрелых ооцитов. Было установлено, что вероятность получить хотя бы 1 зуплоидную бластоцисту с увеличением возраста женщины на 1 год снижается на 16%, с увеличением АМГ на 1 мг/мл возрастает на 27%, а при получении после стимуляции каждого последующего ооцита эта вероятность увеличивается на 9% [24, 25].

Для получения максимального количества ооцитов используют контролируемую гиперстимуляцию яичников экзогенными гонадотропинами (ФСГ и лютеинизирующим гормоном), которая способствует росту большего числа фолликулов, увеличивая вероятность получения зуплоидных эмбрионов. Однако стимуляция яичников приводит к получению фолликулов, содержащих также ооциты худшего качества, которые без гормональной стимуляции были бы естественным образом подвержены атрезии.

L. Sekhon с соавт. исследовали, как экзогенные гонадотропины воздействуют на анеуплоидию в эмбрионах. Когда пациенткам не требовалась стимуляция после 12-го дня цикла, не было существенной связи между суммарной дозой гонадотропина и уровнем анеуплоидии. Однако в тех случаях, когда стимуляция продолжалась после 12-го дня цикла, с увеличением кумулятивной дозы гонадотропина наблюдали значительное увеличение вероятности анеуплоидии. В этой группе выявлено увеличение вероятности анеуплоидии на 16,4% при увеличении кумулятивного воздействия гонадотропинов на 1000 единиц. У паци-

енток с бедным ответом яичников (пик эстрадиола менее 500 пг/мл или менее 4 зрелых фолликулов) не было найдено существенной связи между дозой гонадотропинов и анеуплоидией независимо от продолжительности стимуляции [17].

Важно рассматривать не только дозы гонадотропинов или ответ яичников по отдельности, но также и их комбинации. Эти 2 параметра сочетают в себе «индекс чувствительности яичников» (“ovarian sensitivity index” – OSI) [26]. OSI = количество полученных ооцитов ооцитов × 1000/суммарная доза гонадотропинов [27]. Высокий уровень OSI означает, что получено большее количество ооцитов при меньших дозах гонадотропинов, имеет место лучший результат беременности. Индекс чувствительности яичников – лучший параметр оценки ответа яичников на гормональную стимуляцию по сравнению с количеством полученных ооцитов и особенно полезен при подборе способа стимуляции различным пациенткам [28, 29].

Экзогенные гонадотропные гормоны могут нанести вред развитию ооцитов и эмбрионов, рецептивности эндометрия. Первичный процесс импринтинга происходит на относительно поздней стадии оогенеза; гонадотропные гормоны, используемые во время суперовуляции, могут нарушить процесс импринтинга ооцитов. Ооциты, которые не завершили процесс импринтинга, могут быть преждевременно высвобождены, а ооциты низкого качества, которые не подверглись бы овуляции без стимуляции, могли бы успеть созреть [30].

К развитию эмбриона с хромосомными аномалиями может привести оплодотворение нормальной яйцеклетки анеуплоидным или несбалансированным сперматозоидом [31]. Очевидно, мужчины с аномальными кариотипами производят повышенное количество аномальных сперматозоидов. Аномалии встречаются в 3-5% сперматозоидов у здоровых мужчин, а бесплодные мужчины с нормальным кариотипом соматических клеток имеют повышенное число анеуплоидных сперматозоидов [32]. Необходимо заподозрить повышенный риск образования сперматозоидов с хромосомными аномалиями у мужчин, имеющих ребенка с анеуплоидией отцовского происхождения, и у мужчин с повторными самопроизвольными абортусами у жены.

Микроделеции Y-хромосомы являются признанными молекулярно-генетическими причинами мужского бесплодия. Частота встречаемости микроделечий составляет 3,2-5,5% у мужчин с олигозооспермией и 8,3-18% у мужчин с необструктивной азооспермией. У мужчин с олигозооспермией, имеющих микроделеции, значительно больше аномальных сперматозоидов, чем у мужчин с олигозооспермией без микроделечий [31]. В естественных условиях проникновение сперматозоида с хромосомными аномалиями в ооцит затруднено. С появлением метода ИКСИ эта проблема стала преодолена, однако появились сомнения: не повышает ли ИКСИ количество

анеуплоидных эмбрионов. А. Coates с соавт. сравнили результаты ЭКО-ИКСИ и результаты ЭКО у мужчин с олигозооспермией и у мужчин с нормальной спермой [32]. И в группе ЭКО и в группе ЭКО-ИКСИ мужчин с олигозооспермией количество анеуплоидных эмбрионов было значительно повышено.

Методом отбора зуплоидных бластоцист для последующих переносов является преимплантационная генетическая диагностика для выявления анеуплоидии или преимплантационный генетический скрининг (ПГС). Данный метод используется для выявления потенциальных анеуплоидий всех 24 хромосом и подразумевает определение пloidности полярных телец или клеток эмбрионов, полученных в условиях *in vitro* для проведения ЭКО. ПГС сводит к минимуму необходимость рассмотрения прерывания беременности [33]. Известно, что более 50% эмбрионов, полученных в условиях *in vitro*, имеют генетическую аномалию [34]. Это число увеличивается до 80% у пациентов старше 40 лет.

ПГС увеличивает вероятность родить живого ребенка с первой попытки ЭКО: 52,9% с ПГС против 24,2% без ПГС. При проведении ПГС риск самопроизвольного аборта составляет 2,7%, при этом риск прерывания беременности при ЭКО без ПГС составляет 39% [20].

Заключение

Таким образом, ВРТ дают возможность огромному количеству бесплодных пар иметь потомство. Вероятно, при этом есть дополнительные риски для здоровья детей. Так, возраст пациентов и заболевания, являющиеся причинами бесплодия, могут увеличивать эти риски. Необходимо четко оценивать и разделять возможное влияние факторов бесплодия, сопутствующих метаболических, генетических изменений и непосредственно процедуры ЭКО. По данным литературы, в большинстве случаев негативные последствия для здоровья детей после ВРТ связаны именно с «материнскими и отцовскими» факторами, отражающимися на качестве гамет и течении беременности. Однако при этом нельзя исключить и последствия факторов, связанных с проведением самих манипуляций ВРТ, таких как гормональная стимуляция яичников, техника оплодотворения, культивирование эмбрионов, криоконсервация, биопсия. Указанные обстоятельства обосновывают необходимость тщательного наблюдения за детьми после ВРТ от рождения и в течение всей жизни для выявления всех имеющихся последствий такого способа преодоления бесплодия. Безусловно, тщательная подготовка пациенток с бесплодием к беременности и совершенствование технологий ВРТ будут способствовать снижению заболеваемости таких детей.

Литература:

- Gunnala V., Irani M., Melnick A. et al. One thousand seventy-eight autologous IVF cycles in women 45 years and older: the largest single-center cohort to date. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (3): 435-40.
- Catford S.R., McLachlan R.I., O'Bryan M.K., Halliday J.L. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with *in vitro* fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017; 5 (4): 610-21.
- Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 59 (5): 15-22.
- Hyrapetian M., Loucaides E.M., Sutcliffe A.G. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol.* 2014; 106: 21-6.
- Bouillon C., Fauque P. Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies. *Arch Pediatr Publication.* 2013; 20 (5): 575-9.
- Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G. et al. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014; 29 (7): 1452-8.
- Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19 (3): 177-82.
- Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. et al. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (8): 699-705.
- Hiura H., Okae H., Chiba H. et al. Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol.* 2014; 13 (4): 193-202.
- Mussa A., Molinatto C., Cerrato F. et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140 (1): e20164311.
- Hansen M., Kurinczuk J.J., de Klerk N. et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (4): 852-63.
- Goel N.J., Meyers L.L., Frangos M. Pseudohypoparathyroidism type 1B in a patient conceived by *in vitro* fertilization: another imprinting disorder reported with assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (6): 975-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1129-1.
- Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.V. et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2014; 94 (7): 2674-9.
- Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod.* 2012; 27 (7): 2186-92.
- Wainstock T., Walfisch A., Shoham-Vardi I. et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 314. e1-314.e14.
- Bunevicius A., Matukevicius A., Deltuva V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor after *in vitro* fertilization: illustrative case report and systematic literature Review. *World Neurosurgery.* 2018; 113: 129-34.
- Sekhon L., Shaia K., Santistevan A. et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (6): 749-58.
- Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C. et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* 2016; 105 (5): 1307-13.
- Garcia-Herrero S., Cervero A., Mateu E. et al. Genetic analysis of human preimplantation embryos. *Curr Top Dev Biol.* 2016; 120: 421-77.
- Chiang T., Schultz R.M., Lampson M.A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod.* 2012; 86 (1): 1-7.
- Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15, 169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014; 101 (3): 656-63. e1.

22. Ubaldi F.M., Cimadomo D., Capalbo A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil Steril.* 2017; 107 (5): 1173-80.
23. Goldman K.N., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H. et al. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 744-8.
24. Valckx S.D.M., De Pauw I., De Neubourg D. et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12): 3531-9.
25. La Marca A., Minasi M.G., Sighinolfi G. et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2012; 108 (5): 777-83. e2.
26. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. A higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5637923. DOI: 10.1155/2017/5637923.
27. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. Corrigendum to "a higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos". *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1718068. DOI: 10.1155/2017/1718068.
28. Li H.W.R., Lee V.C.Y., Ho P.C., Ng E.H.Y. Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31 (2): 199-203.
29. Huber M., Hadziosmanovic N., Berglund L., Holte J. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem. *Fertil Steril.* 2013; 100 (5): 1270-6. e3.
30. Ziru J., Yinyu W., Jing L. et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 44: 90-104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004.
31. Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia.* 2014; 47 (8): 847-60.
32. Coates A., Hesla J.S., Hurliman A. et al. Use of suboptimal sperm increases the risk of aneuploidy of the sex chromosomes in preimplantation blastocyst embryos. *Fertil Steril.* 2015; 104 (4): 866-72.
33. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35 (6): 571-9.
34. Liss J., Chromik I., Szczyglińska J. et al. Current methods for preimplantation genetic diagnosis. *Ginekolog Polska.* 2016; 87 (7): 522-6.

References:

1. Gunnala V., Irani M., Melnick A. et al. One thousand seventy-eight autologous IVF cycles in women 45 years and older: the largest single-center cohort to date. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (3): 435-40.
2. Catford S.R., McLachlan R.I., O'Bryan M.K., Halliday J.L. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017; 5 (4): 610-21.
3. Keshishyan E.S., Tsaregorodtsev A.D., Ziborova M.I. The state of health and development of children born after in vitro fertilization. [Sostoyanie zdorov'ya i razvitiye detej, rozhdennyh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvorenija]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59 (5): 15-22 (in Russian).
4. Hyrapetian M., Loucaides E.M., Sutcliffe A.G. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol.* 2014; 106: 21-6.
5. Bouillon C., Fauque P. Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies. *Arch Pediatr Publication.* 2013; 20 (5): 575-9.
6. Whitelaw N., Bhattacharya S., Hoad G. et al. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014; 29 (7): 1452-8.
7. Simpson J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19 (3): 177-82.
8. Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. et al. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28 (8): 699-705.
9. Hiura H., Okae H., Chiba H. et al. Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol.* 2014; 13 (4): 193-202.
10. Mussa A., Molinatto C., Cerrato F. et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140 (1): e20164311.
11. Hansen M., Kurinczuk J.J., de Klerk N. et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (4): 852-63.
12. Goel N.J., Meyers L.L., Frangos M. Pseudohypoparathyroidism type 1B in a patient conceived by in vitro fertilization: another imprinting disorder reported with assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (6): 975-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1129-1.
13. Jaques A.M., Amor D.J., Baker H.V. et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes in subfertile women conceiving without assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2014; 94 (7): 2674-9.
14. Foix-L'Hélias L., Aerts I., Marchand L. et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod.* 2012; 27 (7): 2186-92.
15. Wainstock T., Walfisch A., Shoham-Vardi I. et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 314. e1-314.e14.
16. Bunevicius A., Matukevicius A., Deltuva V. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor after in vitro fertilization: illustrative case report and systematic literature review. *World Neurosurgery.* 2018; 113: 129-34.
17. Sekhon L., Shaia K., Santistevan A. et al. The cumulative dose of gonadotropins used for controlled ovarian stimulation does not influence the odds of embryonic aneuploidy in patients with normal ovarian response. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (6): 749-58.
18. Demko Z.P., Simon A.L., McCoy R.C. et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril.* 2016; 105 (5): 1307-13.
19. Garcia-Herrero S., Cervero A., Mateu E. et al. Genetic analysis of human preimplantation embryos. *Curr Top Dev Biol.* 2016; 120: 421-77.
20. Chiang T., Schultz R.M., Lampson M.A. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod.* 2012; 86 (1): 1-7.
21. Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 2014; 101 (3): 656-63. e1.
22. Ubaldi F.M., Cimadomo D., Capalbo A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil Steril.* 2017; 107 (5): 1173-80.
23. Goldman K.N., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H. et al. Association of body mass index with embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 744-8.
24. Valckx S.D.M., De Pauw I., De Neubourg D. et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12): 3531-9.
25. La Marca A., Minasi M.G., Sighinolfi G. et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2012; 108 (5): 777-83. e2.
26. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. A higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5637923. DOI: 10.1155/2017/5637923.
27. Labarta E., Bosch E., Mercader A. et al. Corrigendum to "a higher ovarian response after stimulation for IVF is related to a higher number of euploid embryos".

Biomed Res Int. 2017; 2017: 1718068.
DOI: 10.1155/2017/1718068.

28. Li H.W.R., Lee V.C.Y., Ho P.C., Ng E.H.Y. Ovarian sensitivity index is a better measure of ovarian responsiveness to gonadotrophin stimulation than the number of oocytes during in-vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31 (2): 199-203.
29. Huber M., Hadziosmanovic N., Berglund L., Holte J. Using the ovarian sensitivity index to define poor, normal, and high response after controlled ovarian hyperstimulation in the long gonadotropin-releasing hormone-agonist protocol: suggestions for a new principle to solve an old problem. *Fertil Steril.* 2013; 100 (5): 1270-6. e3.
30. Ziru J., Yinyu W., Jing L. et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 44: 90-104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.004.
31. Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. *Andrologia.* 2014; 47 (8): 847-60.
32. Coates A., Hesla J.S., Hurliman A. et al. Use of suboptimal sperm increases the risk of aneuploidy of the sex chromosomes in preimplantation blastocyst embryos. *Fertil Steril.* 2015; 104 (4): 866-72.
33. Traeger-Synodinos J. Preimplantation genetic diagnosis, an alternative to conventional prenatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol.* 2013; 35 (6): 571-9.
34. Liss J., Chromik I., Szczyglińska J. et al. Current methods for preimplantation genetic diagnosis. *Ginekol Polska.* 2016; 87 (7): 522-6.

Сведения об авторах:

Пицхелаури Елена Германовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: Elena-dok@rambler.ru.

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Белоусова Вера Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Богомазова Ирина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Гарина Анастасия Олеговна – студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

About the authors:

Pitskhelauri Elena Germanovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: Elena-dok@rambler.ru.

Strizhakov Alexander Nikolaevich – MD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Timokhina Elena Vladimirovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Belousova Vera Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Bogomazova Irina Mikhailovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Garina Anastasiya Olegovna – Medical Student, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

К вопросу о пограничных опухолях яичников

Солопова А.Г., Власина А.Ю., Макацария Н.А.,
Москвичёва В.С., Санджиева Л.Н.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1

Резюме

В статье приведены современные положения, касающиеся пограничных опухолей яичников у женщин детородного возраста, включающие данные по эпидемиологии, факторам риска, особенностям клинической картины, диагностике, лечению, выявлению рецидивов и сохранению репродуктивного потенциала.

Ключевые слова

Пограничные опухоли яичников, инвазивные импланты, неинвазивные импланты, карцинома яичников, репродуктивная функция, органосохраняющее лечение, рецидив, реабилитация.

Статья поступила: 04.06.2018 г.; в доработанном виде: 18.07.2018 г.; принята к печати: 10.09.2018 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., Власина А.Ю., Макацария Н.А., Москвичёва В.С., Санджиева Л.Н. К вопросу о пограничных опухолях яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 64-71. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.064-071.

To the issue of borderline ovarian tumors

Solopova A.G., Vlasina A.Yu., Makatsariya N.A., Moskvichyova V.S., Sandzhieva L.N.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia

Summary

The article presents updated provisions regarding borderline ovarian tumors in women of reproductive age, including the data on epidemiology, risk factors, clinical aspects, diagnosis, treatment, return of the disease, and women's reproductive potential.

Key words

Borderline ovarian tumors, invasive implants, non-invasive implants, ovarian carcinoma, reproductive function, organ-preserving treatment, relapse, rehabilitation.

Received: 2018; **in the revised form:** 04.06.2018; **accepted:** 10.09.2018.

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

Solopova A.G., Vlasina A.Yu., Makatsariya N.A., Moskvichyova V.S., Sandzhieva L.N. To the issue of borderline ovarian tumors. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3): 64-71 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.064-071.

Corresponding author

Address: 62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia.
E-mail: antoninasolopova@yandex.ru (Solopova A.G.).

Введение

Начиная с 1970-х годов, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) классифицируют пограничные опухоли яичников (ПОЯ) как автономную нозологическую группу [1]. Они характеризуются атипичным строением клеточного ядра, повышенной митотической активностью, но в отличие от рака яичников не проявляют себя инфильтративным деструктивным ростом или стромальной инвазией [2]. Заболеваемость варьирует от 1 до 5,3 случаев на 100 тыс. женщин в год. ПОЯ составляют 10-20% от всех опухолей яичников и чаще встречаются у представительниц европеоидной расы. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что треть пациенток моложе 40 лет, при этом их 5-летняя выживаемость превышает 95% [3]. Поэтому сохранение репродуктивного потенциала играет важную роль и является центральной проблемой консультирования женщин детородного возраста.

Факторы риска

Факторы риска ПОЯ аналогичны таковым при злокачественных образованиях этой локализации. Однако протективное действие пероральных контрацептивов не получило подтверждения для данного типа опухолей. Проведенное в Швеции исследование с участием 3899 женщин показало, что противозачаточные препараты не оказывают защитного эффекта, а такие факторы, как ожирение и прием эстрогенов

увеличивают вероятность возникновения этого типа опухолей [4].

Проанализировав факторы риска возникновения ПОЯ, E.L.K. Rasmussen с соавт. установили, что бесплодие любого генеза повышает заболеваемость, в то время как роды и лактация существенно снижают ее [5]. Еще один важный факт, на который следует обратить пристальное внимание – провоцирующее действие индукции овуляции на формирование данной патологии. В одном из исследований 2013 г., включившем 180 тыс. пациенток, была доказана прямая связь стимуляции яичников с дальнейшим развитием ПОЯ [6].

Изучение мутаций BRCA показало, что изменения в этих генах не повышают риска развития самого заболевания, но ухудшают его прогноз за счет того, что для их носительниц, как правило, характерны инвазивные импланты. Частота мутаций у женщин с ПОЯ – 4,3%, с инвазивной карциномой яичников – 24,2% [7]. Термин «импланты» берет свое начало от английского «implants». В российской научной литературе применительно к ПОЯ можно встретить следующие обозначения: импланты, имплантаты, имплантанты. Все названия равнозначны. Однако авторы считают наиболее удачным термин «импланты», так как он чаще других используется в статьях, посвященных ПОЯ и ближе всего по созвучию английскому слову «implants».

Особенности клинической картины

В большинстве случаев ПОЯ встречаются как заболевание, ограниченное яичниками, в отличие от инва-

живной карциномы. Проанализировав результаты обследования 6362 пациенток, А. Du Bois с соавт. установили, что этот тип опухолей чаще всего выявляют на I стадии (78,9%) по FIGO. Распространение в область таза или за его пределы (стадии II-III по FIGO) малохарактерно; патологический процесс, выходящий за пределы брюшной полости (IV стадия по FIGO) – исключение [8]. Имплянты, которые расцениваются как «экстраовариальное заболевание», описывают в 30-40% ПОЯ. Наличие инвазивных имплантов, представляющих собой инфильтрацию в строму базального слоя клеток, является предиктором неблагоприятного прогноза, но встречается достаточно редко – в 3-4% случаев. Трудности дифференциальной диагностики заключаются в сходной картине инвазивных имплантов с метастазами брюшины при низкодифференцированной серозной карциноме яичников [9]. Как и в случае с эпителиальным раком, каждый тип поверхностных клеток (серозные, муцинозные, эндометриоидные, прозрачные, переходные и смешанные) может быть источником ПОЯ [10]. Однако среди женщин репродуктивного возраста к наиболее распространенным относятся серозные (С-ПОЯ) – 53,3% и муцинозные (М-ПОЯ) – 42,5% подтипы [8, 11].

Примерно треть С-ПОЯ – двусторонние. Как показало одно из крупнейших исследований 2016 г. с участием более 4000 пациенток, почти в 40% случаев в патологический процесс были вовлечены оба яичника. Средний размер опухоли составлял 12 см в диаметре. Часто С-ПОЯ выявляют во время беременности, причем, как правило, с уже существующей микроинвазией; однако влияние этого факта на рецидив в дальнейшем не установлено [12].

Важно отличать неинвазивные импланты от инвазивных (рис. 1). В первом случае прогноз обычно не ухудшается – общая выживаемость составляет более 95%, во втором этот показатель снижается до 67% [12, 13].

Вместе с тем остается открытым вопрос: почему в одних случаях наблюдается прогрессирование ПОЯ вплоть до низкодифференцированной серозной карциномы, в то время как в других случаях эти опухоли пожизненно сохраняют статус «пограничных»? Долгие годы мутации в системе KRAS и BRAF считали возможными предикторами злокачественного рецидива. Однако в последние годы наметилась тенденция к изменению значимости данных факторов: американские ученые, исследовав мутации в системе KRAS и BRAF, пришли к выводу, что в качестве предикторов дальнейшей агрессивности ПОЯ могут выступать только мутации KRAS, но не BRAF. Впрочем, окончательные выводы делать пока рано: количество обследованных пациенток не слишком велико. Т. Zuo с соавт. изучили характеристики имплантов у больных С-ПОЯ и обнаружили мутацию KRAS в 60% инвазивных и в 14% неинвазивных имплантов. Мутация BRAF была выявлена в 5% неинвазивных, а в инвазивных имплантах отсутствовала (0%). Последние чаще наблюдали при распространенной форме заболевания. У 64% больных с мутацией KRAS было заболевание IIIС, а без мутации только 20% пациентов имели аналогичную стадию. Частота рецидивов при инвазивных имплантах выше (60% против 14%), при этом показатели выживаемости ухудшаются. Данная работа показала возможность использования в перспективе обнаружение KRAS-мутаций в качестве маркеров ПОЯ [14].

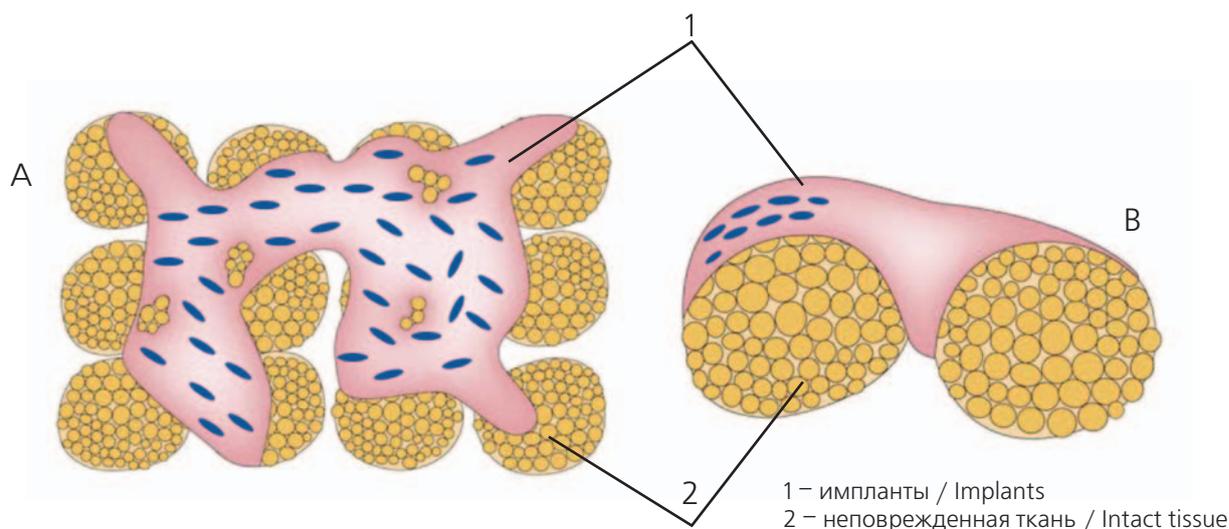


Рисунок 1. Схематично изображено различие между инвазивными (А) и неинвазивными (В) имплантами на поверхности брюшины и с распространением между дольками сальника. Несмотря на наличие воспаления и изменение стромы в непосредственной близости от импланта, его поверхность остается гладкой и четко отграниченной от тканей сальника [13].

Figure 1. Invasive (A) and non-invasive (B) implants located on the peritoneum and between the omentum lobules. Despite the inflammation and stroma changes in the immediate vicinity of the implant, its surface remains smooth and detached from the omentum tissue [13].

С учетом большого количества пациенток репродуктивного возраста, современная медицина проявляет значительный интерес к органосохраняющему лечению с возможностью деторождения. По этой причине онкогинекологи нуждаются в объективных и надежных прогностических критериях ПОЯ, чтобы достоверно определять: когда необходимо проведение радикального лечения, а когда можно его отсрочить. Чтобы отказаться от операции, больные должны понимать, что возможен рецидив, но в большинстве случаев он будет вновь представлен пограничной опухолью. А значит, существует еще одна возможность для лечения («второй шанс»), в отличие от инвазивной карциномы яичников. Тем пациенткам, которым была выполнена органосохраняющая операция, с учетом тенденции ПОЯ именно к поздним рецидивам важен активный мониторинг вплоть до проведения радикального лечения [15].

Подобно эпителиальному раку яичников, стадия по FIGO на момент постановки диагноза – один из наиболее важных прогностических факторов. В 30% заболевание длительное время протекает бессимптомно, и часто первые жалобы и причины посещения врача связаны с увеличением объема живота, когда опухолевая «масса» достигает критических размеров (особенно при М-ПОЯ). Более двух третей С-ПОЯ ограничены яичником (т.е. диагностированы на I стадии), а в случае с М-ПОЯ этот показатель приближается к 100%. И хотя только 5% пациенток с I стадией по FIGO в дальнейшем имеют рецидив заболевания, у женщин с распространенной формой вероятность его возникновения достигает 25% [16]. Один из наиболее ранних симптомов – метеоризм; зачастую имеют место персистирующий болевой синдром, дискомфорт в брюшной полости, диспареуния, нарушение функций мочевого пузыря и кишечника, в редких случаях – изменения менструального цикла [8, 16].

Гистопатологическая особенность, которая, возможно, связана с плохим прогнозом, заключается в наличии микроинвазии [14, 17]. Для перитонеальных имплантов, особенно инвазивных, прогностическое значение было рассмотрено в нескольких зарубежных работах [8, 11, 14-17]. Установлено, что их присутствие, как и стадия заболевания по FIGO при постановке диагноза, представляет собой еще один важный фактор для возможного рецидива ПОЯ [8, 16]. Инвазивные импланты имеют много общего с инвазивной карциномой, следовательно, по последней классификации ВОЗ опухолей репродуктивной системы их считают низкодифференцированным раком яичников [18].

Диагностика

На сегодняшний день врачи располагают большим арсеналом диагностических возможностей: физикальный и гинекологический осмотр, инструментальное и лабораторное обследование (включая определение уровня онкомаркеров). Однако до сих пор не

представляется возможным установление окончательного диагноза без гистологического подтверждения. Тем не менее объективизировать диагноз можно уже на дооперационном этапе.

Стоит отдельно остановиться на возможностях ультразвукового исследования (УЗИ). Несмотря на доступность метода, отсутствие четких ультразвуковых критериев ПОЯ играет негативную роль – растет число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Это приводит к неадекватному лечению (превышению объема необходимого лечения) и к снижению онкологической настороженности [8, 16]. Единственный достоверный сонографический признак, позволяющий дифференцировать злокачественную опухоль от пограничной, – наличие асцита в брюшной полости [14]. Трехмерная визуализация при исследовании также не улучшает диагностики данного заболевания. Однако на данный момент все же существуют рекомендации по проведению УЗИ каждые 3 месяца в течение первых 2 лет после первичной циторедукции, затем еще 2 года – каждые 6 месяцев, далее – минимум 1 раз в год [8, 16]. На наш взгляд, этого недостаточно; необходимо проводить исследование каждые 3 месяца до тех пор, пока не будет выполнена радикальная операция, а при любом подозрении на рецидив следует направлять на магнитно-резонансную томографию (МРТ) как более точный метод диагностики.

Компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография обеспечивают изображение с более высоким разрешением, но обладая высокой чувствительностью, не могут гарантировать столь же высокой специфичности. Таким образом, эти методы визуализации позволяют достаточно рано обнаруживать увеличение «массы» опухоли, но не позволяют проводить четкой дифференциальной диагностики [19].

На данный момент наибольшие надежды возлагаются на МРТ [14, 19, 20]. Перспективной представляется разработка новых программ оценки структуры овариальной ткани и опухолей яичника, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными, пограничными и злокачественными образованиями [20].

Что касается дифференциальной значимости таких опухолевых маркеров, как СА-125, СА-19-9, РЭА, к сожалению, ни один из них не смог зарекомендовать себя в качестве надежной тест-системы, хотя многие практикующие врачи настаивают на определении их уровня в крови как дополнительном диагностическом методе поиска рецидива, особенно в тех случаях, когда эти показатели были повышены при диагностике первичного заболевания. Однако среди научного мира данный вопрос остается пока спорным [8].

Лечение

Лечение женщин с ПОЯ требует оперативного вмешательства. Комплексное хирургическое лечение ПОЯ может быть двух вариантов: 1) полное удаление всех макроскопических опухолевых образований в

брюшной полости; 2) радикальная хирургическая операция [21]. Однако агрессивная тактика и превышение объема необходимого лечения ведут к неоправданному риску, связанному с осложнениями, и нарушению репродуктивной функции.

В соответствии с требованиями FIGO, хирургическое вмешательство включает получение перитонеальных смывов до начала манипуляций с опухолью, двустороннюю сальпингоофорэктомию, гистерэктомию, множественную биопсию тазовой и абдоминальной брюшины, экстирпацию большого сальника (минимум инфракюпитическую), паховую и парааортальную лимфаденэктомию до уровня отхождения почечных вен, а также аппендэктомию (при муцинозной гистологии опухоли) [22-24]. Требование систематической лимфодиссекции было спорным в последние годы ввиду того, что частота рецидивов и выживаемость пациенток с вовлеченными и интактными лимфоузлами идентичны [8, 25]. Различные исследователи, исходя из этих результатов, пришли к выводу, что от систематической лимфаденэктомии можно отказаться в рамках первоначального лечения ПОЯ [8, 26].

Аппендэктомию должна проводиться только при М-ПОЯ, чтобы исключить возможность метастазирования муцинозных опухолей яичников в аппендикс [9].

Как упоминалось ранее, возможность проведения операции, сохраняющей фертильность при ПОЯ, – ключевой вопрос в связи с репродуктивным возрастом этих женщин по сравнению с больными эпителиальным раком яичников. Поэтому необходимо обсуждать с пациентками возможность сохранения матки и, по крайней мере, одного яичника, несмотря на то, что частота рецидивов выше после органосохраняющего лечения (10-20% против 5% при радикальном вмешательстве). Важно подчеркнуть, что выживаемость и вероятность наступления беременности при этом одинаковы [8, 9, 11].

Наиболее рациональный хирургический доступ при ПОЯ – лапароскопия (во многом благодаря меньшему анестезиологическому пособию и улучшению реабилитационного периода). Исследование ROBOT, проведенное в 2015 г. в Германии, не продемонстрировало каких-либо ее недостатков по сравнению с лапаротомией [27]. Тем не менее R. Fauvet с соавт. в ретроспективном французском многоцентровом исследовании 358 пациенток отметили, что разрыв кисты (33,9% против 12,4%), трудности с визуализацией и ограничение возможностей хирургического вмешательства встречались значительно чаще в группе лапароскопии. Однако это также не повлияло на частоту рецидивов и продолжительность жизни [28]. В метаанализе Пекинского университета 2017 г., включившем 32 исследования и почти 3000 женщин, которым проводили органосохраняющее лечение, было показано, что при лапаротомии и лапароскопии отмечались сходные результаты в отношении риска возникновения рецидива [29].

На сегодняшний день нет преимущества проведения любой адъювантной терапии (лучевой или химиотера-

пии) как на поздних стадиях заболевания, так и при наличии инвазивных имплантов. В 2005 г. Т.А. Longacre с соавт. опубликовали исследование 276 случаев ПОЯ у пациенток, проходивших лечение на базе Стэнфордского университета в период с 1958 по 1998 гг.; все они наблюдались более 5 лет [30]. Из 113 женщин с прогрессирующими С-ПОЯ 52 получали адъювантную терапию (34 – химиотерапию, 8 – лучевую терапию, 10 – комбинированную), в то время как 61 не проводили какого-либо лечения, кроме хирургического. Выживаемость во 2 группе была на 16% выше. В обзоре, опубликованном I. Vasconcelos с соавт. в 2015 г., был проведен анализ 31 работы, в общей сложности включивший 4965 пациенток [31]. Из них у 592 были диагностированы неинвазивные импланты, у 244 – инвазивные, и у 77 характер имплантов не был указан. Это исследование показало, что результаты выживаемости у женщин без проведения адъювантной терапии были выше, чем у больных, получавших ее. Таким образом, современные клинические рекомендации не включают проведение адъювантной терапии у пациенток репродуктивного возраста даже при прогрессировании ПОЯ [8, 9, 30-32].

Рецидивы ПОЯ

У женщин, которым была проведена операция, сохраняющая фертильность, возникает дилемма – следует ли удалять второй яичник и матку после завершения планирования семьи. Хотя большинство рецидивов представлены пограничными, а не злокачественными опухолями, тем не менее для некоторых пациенток психологическое давление от возможного возобновления болезни может стать тяжелым бременем, и удаление контралатерального яичника будет компромиссом, поскольку большинство рецидивов происходит именно во втором яичнике. В любом случае следует обсудить низкий (но не нулевой) риск развития инвазивной карциномы и дать общие рекомендации по необходимости проведения радикальной операции.

В целом, частоту рецидивов ПОЯ оценивают от 3 до 10% [8, 9, 11, 12, 29]. Из них 37% выявляют в течение первых 2 лет, 31% – на 2-5 году, а 32% сталкиваются с ним спустя 5 лет после постановки диагноза (в том числе 10% – более чем через 10 лет) [27]. Есть сообщения о рецидивах по прошествии 39 лет после проведенного лечения [33]. В связи со столь продолжительными периодами времени возникает вопрос: могут ли эти опухоли развиваться *de novo*, или это действительно возобновление патологического процесса [8, 9]. Для больных с повторным проявлением заболевания операцией выбора должна стать вторичная циторедукция.

Злокачественная трансформация представляет собой развитие рецидива у пациенток с ПОЯ в форме инвазивного рака яичников (20% случаев). Обычно они представляют собой низкодифференцированную карциному и могут возникнуть уже через несколько

лет после проведенного лечения [30]. Многие исследователи пытались определить молекулярные изменения, которые отвечают за эту трансформацию. Известно, что профили экспрессии генов ПОЯ и низкодифференцированного рака яичников аналогичны. В обоих случаях часто присутствуют мутации KRAS и BRAF, но в отличие от карциномы при ПОЯ отмечают высокий уровень с-Fos. Основная функция этого гена заключается в пролиферации и дифференцировке нормальной ткани яичника. Недостаточность экспрессии белков, кодирующих данный ген, ассоциирована с опухолевой прогрессией и возможностью малигнизации ПОЯ. Определение значений с-Fos может применяться в перспективе в качестве онкомаркера при дифференциальной диагностике пограничных и злокачественных опухолей яичника [34].

В клинических исследованиях частота рецидивов и малигнизаций, по-видимому, оценивается неадекватно ввиду краткосрочного наблюдения. Этот факт нужно учитывать при обсуждении с пациентками вероятности неблагоприятного прогноза заболевания. Необходимо внедрять в систему реабилитационных мероприятий длительный мониторинг женщин, получивших лечение в связи с ПОЯ [35].

Заключение

Таким образом, на современном этапе развития онкогинекологии можно выделить ряд основных положений, касающихся ПОЯ:

- данная группа заболеваний встречается в более раннем возрасте, чем инвазивные карциномы яичников; учитывая высокий уровень выживаемости, важно обращать внимание не только на количество прожитых лет после проведенного лечения, но и на качество жизни женщин;
- при этом типе опухолей у пациенток репродуктивного возраста есть перспектива реализовать репродуктивную функцию – рецидивы достаточно редки и отсрочены по времени; важными представляются вопросы определения надежных и объективных критериев рецидива (включая поиск новых онкомаркеров), возможности дето-

рождения и состояния сексуальной функции с учетом индивидуальных особенностей;

- согласно современным представлениям, существует связь ПОЯ с предшествующими попытками индуцирования овуляции (в том числе при подготовке к ЭКО), что может привести к значительному росту случаев заболевания в обозримом будущем ввиду все большего применения вспомогательных репродуктивных технологий;
- бессимптомное течение и отсутствие онкологической настороженности обуславливают высокую частоту случаев выявления заболевания во время беременности (период наиболее комплексного обследования); необходимо внедрять тактику активного мониторинга женщин репродуктивного возраста, стимулировать их заинтересованность в регулярных скрининговых осмотрах;
- перспективным направлением в алгоритме диагностики заболевания и поиска рецидивов может стать использование МРТ, позволяющее проводить адекватное стадирование, дифференцировать инвазивные и неинвазивные импланты, а также уточнить диагноз при неоднозначных результатах УЗИ и исследования крови на онкомаркеры;
- ведение пациенток репродуктивного возраста (несмотря на благоприятный прогноз ПОЯ) зачастую характеризуется завышенным объемом лечения – неоправданное выполнение пангистерэктомии, удаление лимфоузлов, назначение химиотерапии, проведение полостных операций при отсутствии противопоказаний к лапароскопии ведет к инвалидизации женщины и снижению ее репродуктивного потенциала;
- необходимо длительное наблюдение больных ПОЯ вследствие склонности этой патологии к поздним рецидивам; для женщин репродуктивного возраста крайне актуально проведение реабилитационных мероприятий с обязательным включением психотерапии.

Литература:

- Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1971; 50: 1-7.
- Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123 (Suppl 1): S13-S57.
- Skirnisdottir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1897-901.
- Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001; 83: 575-85.
- Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol.* 2017; 144 (3): 571-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
- Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 8: CD008215.
- Yair D., Ben Baruch G., Chetrit A. et al. p53 and WAF1 polymorphisms in Jewish-Israeli women with epithelial ovarian cancer and its association with BRCA mutations. *BJOG.* 2000; 107: 849-54.
- Du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F., Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol.* 2016; 27 (Suppl 1): i20-i22.
- Crane E.K., Thaker P.H. Borderline tumors of the ovary. In: Textbook of Uncommon Cancer [Eds. D. Raghavan, M.S. Ahluwalia, Ch.D. Blanke, J. Brown, E.S. Kim, G.H. Reaman, M.A. Sekeres]. 5th ed. *Wiley Blackwell.* 2017: 572-81.
- Hart W.R. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol.* 2005; 18 (Suppl 2): S33-S50.
- Yasmeen S., Hannan A., Sheikh F., Syed A.A., Siddiqui N. Borderline tumors of the ovary: A clinicopathological study. *Pak J Med Sci.* 2017; 33 (2): 369-73.
- Vasconcelos I., Darb-Esfahani S., Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation,

- high risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016; 123: 498-508.
13. Kenney J.K., Gilks C.B., Kallinger S., Longacre T.A. Classification of extraovarian implants in patients with ovarian serous borderline tumors (tumors of low malignant potential) based on clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40 (9): 1155-64.
 14. Zuo T., Wong S., Buza N., Hui P. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome. *Mod Pathol*. 2018; 31 (2): 350-7. DOI: 10.1038/modpathol.2017.121. PMID: 29027536.
 15. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями яичников. *Онкогинекология*. 2014; 4: 45-58.
 16. Nayyar N., Lakhwani P., Goel A. et al. Management of borderline ovarian tumors – still a gray zone. *Indian J Surg Oncol*. 2017; 8 (4): 607-14. DOI: 10.1007/s13193-017-0697-3.
 17. Ren J., Peng Z., Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2008; 110: 162-7.
 18. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. 4th ed. *Lyon: IARC Press*. 2014: 307 p.
 19. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007; 105: 145-9.
 20. Солопова А.Е., Макария А.Д., Сдвижков А.М., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2: 80-5.
 21. Menzin A.W., Gal D., Lovecchio J.L. Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol*. 2000; 78: 7-9.
 22. Trope C.G., Kristensen G., Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19: 69-75.
 23. Benedet J.L., Bender H., Jones H. et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 70: 209-62.
 24. Ledermann J.A., Sessa C., Colombo N. on behalf of the ESMO guidelines committee. eUpdate – ovarian cancer treatment recommendations (21/09/2016). URL: www.esmo.org. [Accessed: 29.07.2018].
 25. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*. 2000; 31: 539-57.
 26. Coumbos A., Sehouli J., Chekerov R. et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer*. 2009; 100: 1731-8.
 27. Du Bois A., Ewald-Riegler N., de Gregorio N. et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1905-14.
 28. Fauvet R., Voccara J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2005; 16: 403-10.
 29. Jiao X, Hu J., Zhu L. Prognostic factors for recurrence after fertility-preserving surgery in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27 (9): 1833-41. DOI:10.1097/IGC.0000000000001092.
 30. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 707-23.
 31. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 186: 26-33.
 32. Chen R.F., Li J., Zhu T.T., Yu H.L., Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res*. 2016; 9: 16. DOI: 10.1186/s13048-016-0226-y.
 33. Silva E.G., Gershenson D.M., Malpica A., Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 1367-71.
 34. Mahner S., Baasch C., Schwarz J. et al. C-Fos expression is a molecular predictor of progression and survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 2008; 99: 1269-75.
 35. Солопова А., Власина А., Розанов И. и др. Реабилитация больных пограничными опухолями яичников: современное видение проблемы. *Врач*. 2018; 29 (8): 21-5. DOI: org/10.29296/25877305-2018-08-06.

References:

1. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1971; 50: 1-7.
2. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol*. 2005; 123 (Suppl 1): S13-S57.
3. Skirnisdottir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008; 123: 1897-901.
4. Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al. Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a Swedish case-control study. *Gynecol Oncol*. 2001; 83: 575-85.
5. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorf C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. *Gynecol Oncol*. 2017; 144 (3): 571-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
6. Rizzuto I., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: CD008215.
7. Yair D., Ben Baruch G., Chetrit A. et al. p53 and WAF1 polymorphisms in Jewish-Israeli women with epithelial ovarian cancer and its association with BRCA mutations. *BJOG*. 2000; 107: 849-54.
8. Du Bois A., Trillsch F., Mahner S., Heitz F., Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol*. 2016; 27 (Suppl 1): i20-i22.
9. Crane E.K., Thaker P.H. Borderline tumors of the ovary. In: Textbook of Uncommon Cancer [Eds. D. Raghavan, M.S. Ahluwalia, Ch.D. Blanke, J. Brown, E.S. Kim, G.H. Reaman, M.A. Sekeres]. 5th ed. *Wiley Blackwell*. 2017: 572-81.
10. Hart W.R. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005; 18 (Suppl 2): S33-S50.
11. Yasmeen S., Hannan A., Sheikh F., Syed A.A., Siddiqui N. Borderline tumors of the ovary: A clinicopathological study. *Pak J Med Sci*. 2017; 33 (2): 369-73.
12. Vasconcelos I., Darb-Esfahani S., Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016; 123: 498-508.
13. Kenney J.K., Gilks C.B., Kallinger S., Longacre T.A. Classification of extraovarian implants in patients with ovarian serous borderline tumors (tumors of low malignant potential) based on clinical outcome. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40 (9): 1155-64.
14. Zuo T., Wong S., Buza N., Hui P. KRAS mutation of extraovarian implants of serous borderline tumor: prognostic indicator for adverse clinical outcome. *Mod Pathol*. 2018; 31 (2): 350-7. DOI: 10.1038/modpathol.2017.121. PMID: 29027536.
15. Novikova E.G., Shevchuk A.S. Modern approaches to the treatment of patients with borderline ovarian tumors. [Sovremennyye podhody k lecheniyu bol'nyh s pgranichnymi opuholyami yaichnikov]. *Onkoginekologiya*. 2014; 4: 45-58 (in Russian).
16. Nayyar N., Lakhwani P., Goel A. et al. Management of borderline ovarian tumors – still a gray zone. *Indian J Surg Oncol*. 2017; 8 (4): 607-14. DOI: 10.1007/s13193-017-0697-3.
17. Ren J., Peng Z., Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2008; 110: 162-7.
18. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. WHO Classification of Tumours. 4th ed. *Lyon: IARC Press*. 2014: 307 p.
19. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary

- ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007; 105: 145-9.
20. Solopova A.E., Makatsariya A.D., Sdvizhkov A.M., Ternovoi S.K. Magnetic resonance imaging in differential diagnosis of ovarian formations. Possibilities of quantitative multiparametric estimation. [Magnitno-rezonansnaya tomografiya v differencial'noj diagnostike obrazovaniy yaichnika. Vozmozhnosti kolichestvennoj mul'tiparametricheskoj ocenki]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 2: 80-5 (in Russian).
 21. Menzin A.W., Gal D., Lovecchio J.L. Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol.* 2000; 78: 7-9.
 22. Trope C.G., Kristensen G., Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol.* 2000; 19: 69-75.
 23. Benedet J.L., Bender H., Jones H. et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 70: 209-62.
 24. Ledermann J.A., Sessa C., Colombo N. on behalf of the ESMO guidelines committee. eUpdate – ovarian cancer treatment recommendations (21/09/2016). URL: www.esmo.org. [Accessed: 29.07.2018].
 25. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000; 31: 539-57.
 26. Coumbos A., Sehouli J., Chekerov R. et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer.* 2009; 100: 1731-8.
 27. Du Bois A., Ewald-Riegler N., de Gregorio N. et al. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1905-14.
 28. Fauvet R., Boccarra J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2005; 16: 403-10.
 29. Jiao X, Hu J., Zhu L. Prognostic factors for recurrence after fertility-preserving surgery in patients with borderline ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27 (9): 1833-41. DOI:10.1097/IGC.0000000000001092.
 30. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 707-23.
 31. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 186: 26-33.
 32. Chen R.F., Li J., Zhu T.T., Yu H.L., Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res.* 2016; 9: 16. DOI: 10.1186/s13048-016-0226-y.
 33. Silva E.G., Gershenson D.M., Malpica A., Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1367-71.
 34. Mahner S., Baasch C., Schwarz J. et al. C-Fos expression is a molecular predictor of progression and survival in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2008; 99: 1269-75.
 35. Solopova A., Vlasina A., Rozanov I. et al. Rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors: a modern vision of the problem. [Reabilitaciya bol'nyh pograničnymi opuholyami yaichnikov: sovremennoe videnie problemy]. *Vrach.* 2018; 29 (8): 21-5 (in Russian). DOI: [org/10.29296/25877305-2018-08-06](https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06).

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. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Власина Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: anastasia@programist.ru.

Макацария Наталия Александровна – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: makatsariya@gmail.com.

Москвичёва Виктория Сергеевна – клинический ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Санджиева Лидия Николаевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: sandzhieva.lidiya@gmail.com.

About the authors:

Solopova Antonina Grigorievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru.

Vlasina Anastasiya Yurievna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: anastasia@programist.ru.

Makatsariya Natalia Alexandrovna – PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: makatsariya@gmail.com.

Moskvichyova Viktoria Sergeevna – Clinical Resident, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru.

Sandzhieva Lidiya Nikolaevna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: sandzhieva.lidiya@gmail.com.

К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме

Суконцева Т.А.¹, Каплина О.Ю.²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2

Резюме

Антифосфолипидные антитела (АФА) – это разнородная группа аутоантител, вырабатываемых в организме пациента при различных патологических состояниях, основным из которых является антифосфолипидный синдром. АФА вызывают ряд грозных осложнений, таких как тромбозы, патология беременности и родов, мультисистемное поражение органов и тканей. Тромбозы, возникающие под влиянием АФА, характеризуются захватом как венозного, так и артериального русла кровообращения, а также высокой смертностью и инвалидизацией пациентов.

Ключевые слова

Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, тромбоз, ADAMTS-13, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды.

Статья поступила: 03.09.2018 г.; в доработанном виде: 24.09.2018 г.; принята к печати: 01.10.2018 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

Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 72-78. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.

On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome

Sukontseva T.A.¹, Kaplina O.Yu.²

¹ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation 6/8, ul. L'va Tolstogo, Saint Petersburg, 197022, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

Antiphospholipid antibodies (AFA) are a heterogeneous group of autoantibodies produced humans under various pathological conditions; the main one of those is the antiphospholipid syndrome. AFA cause a number of serious complications, such as thrombosis, pathology of pregnancy and childbirth, multisystem damage to organs and tissues. Thrombosis caused by AFA can develop both in the venous and arterial circulation, and are characterized by high mortality and morbidity rates.

Key words

Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thrombosis, ADAMTS-13, fetoplacental insufficiency, premature birth.

Received: 03.09.2018; **in the revised form:** 24.09.2018; **accepted:** 01.10.2018.

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

Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thromboses in antiphospholipid syndrome. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3) 72-78 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.

Corresponding author

Address: 8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.
E-mail: tatiana.sukontseva@gmail.com (Sukontseva T.A.).

Введение

Изучение антифосфолипидного синдрома (АФС) длится уже более 100 лет, начиная свою историю с работ Вассермана 1906 г. Постепенное развитие серологической диагностики, а также неоднократное упоминание в литературе XX века схожей клинической картины привело к тому, что в 1987 г. Hughes, Harris и Gharavi впервые определили АФС как отдельную патологию. Позднее на XI Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам (АФА) были выдвинуты диагностические критерии АФС, согласно которым его установление требовало не только наличия клинических проявлений, но и обнаружения в крови АФА [1].

С точки зрения патогенеза выделяют первичный и вторичный АФС. Первичный проявляется как самостоятельная патология, вторичный АФС ассоциируется с уже имеющейся аутоиммунной патологией, например, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и др. Взаимоотношение СКВ и АФС до сих пор остается спорным вопросом, так как неизвестно, какая патология является первичной. Так, например, у 30-40% пациентов, страдающих СКВ, обнаруживают в крови АФА [2]. Следует также отметить, что ряд авторов выделяет подгруппы вторичного АФС, кроме АФС на фоне аутоиммунной патологии: лекарственно индуцированный, ассоциированный со злокачественными новообразованиями, инфекционно-опосредованный АФС и др. Отдельно выделяют катастрофический АФС (КАФС).

Несмотря на труд множества врачей и ученых по изучению данной патологии, АФС и сегодня остается

актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Разнообразие клинических манифестаций, ассоциация с рядом аутоиммунных заболеваний, поздняя обращаемость пациентов, а также бессимптомное течение значительно затрудняют раннюю диагностику и терапию АФС. А грозные осложнения, такие как тромбозы и патология беременности и родов, указывают на необходимость дальнейшей разработки методов терапии и профилактики.

Целью работы является обобщение современных данных отечественной и зарубежной литературы, выделение ключевых моментов патогенеза АФС, а также представление точки зрения на проблему ведущих специалистов в данной области.

Эпидемиология

Частота обнаружения АФС составляет 1-5% и находится в прямой зависимости от возраста пациента. Средний возраст появления клинических манифестаций составляет 31 год. У женщин АФС встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин и считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии [3]. При этом тромбообразование является причиной смерти 36,5% пациентов с АФС, так как, несмотря на антитромботическую терапию, рецидивирующие тромбозы отмечаются у трети больных, а также продолжают значительно прогрессировать после отмены препаратов [4-6].

Согласно данным некоторых исследований, АФА являются причиной развития тромбозов и, как следствие, неудач при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) приблизительно у 16,7% женщин, а также

присутствуют в крови у 42,1% пациенток с неудачей ЭКО в анамнезе. У 30% женщин, страдающих бесплодием неясного генеза, в крови также обнаруживают циркулирующие АФА [7, 8].

Тромбозы при наличии циркулирующих АФА имеют и другие мишени.

Согласно статистическим данным, 15% всех случаев тромбозов глубоких вен нижних конечностей приходится на АФС.

Поражение микроциркуляторного русла глаза с развитием вазоокклюзивной ретинопатии встречается с вероятностью от 0,2 до 8% случаев и характеризуется неблагоприятным зрительным и жизненным прогнозом, так как свидетельствует о системности сосудистого повреждения [9].

Нарушение кровообращения в нервной системе вследствие тромбоза приводит к инсультам (19,8%), транзиторным ишемическим атакам (11,1%), эпилептическим припадкам (7%), головным болям и мигрени (20,2%), судорожному синдрому (7%), деменции (2,5%), хорее (1,3%), миелопатии (менее 1%), и периферической нейропатии [3, 10].

Клинические проявления

Среди главных манифестаций АФС в клинической практике чаще других встречаются артериальные и венозные тромбозы, осложнения тромбозомболического характера, патология беременности и родов – повторяющиеся выкидыши, мертворождения, преэклампсия и эклампсия, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), материнская смертность и др.

Тромбозы. Самым характерным клиническим проявлением АФС являются тромбозы как артериального, так и венозного русла. Наиболее типичной локализацией тромбов являются глубокие вены нижних конечностей.

Для АФС характерно поражение в разной степени практически всех систем организма человека.

Сильнее других страдает нервная система. Каждый третий инсульт у пациентов младше 50 лет ассоциирован с наличием АФА в крови. Кроме того, отмечается постепенное развитие когнитивных нарушений у более чем 40% больных с повышенным титром АФА [11]. К прочим признакам поражения центральной нервной системы относят мигрень, хорею, эпилепсию, нарушение зрения в результате тромбоза сосудов сетчатки, психозы и др.

Осложнения беременности. Весьма грозной группой осложнений присутствия в крови АФА является патология беременности и родов: повторяющиеся выкидыши (3 и более выкидышей с не более чем 1 живорожденным ребенком), мертворождения, преждевременные роды, преэклампсия, эклампсия и др. Кроме того, сюда относят преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, фетоплацентарную недостаточность, ЗВУР. Из-за физиологической гиперкоагуляции в период беременности

риск венозных тромбозов увеличивается в 5-6 раз; это является следствием увеличения концентрации прокоагулянтных факторов (I, II, VIII, IX, X), а также снижения фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности крови (антитромбин III, протеины S и C) [12, 13].

Данная группа осложнений обусловлена нарушением микроциркуляции и тромбозами фетоплацентарных сосудов, в том числе на самых ранних этапах беременности. Рядом авторов было отмечено, что развитие данной патологии связано не только с микротромботическими осложнениями, но и с вкладом системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии на инвазию трофобласта, имплантацию плодного яйца [14]. Под воздействием АФА изменяются предимплантационные характеристики морулы (заряд, конфигурация), нарушается слияние синцития, подавляется продукция хорионического гонадотропина человека, в результате чего глубина инвазии значительно уменьшается [15, 16].

Среди прочих клинических манифестаций АФС можно выделить тромбоцитопению, гемолитическую анемию, поражение клапанов сердца (чаще поражаются митральный и аортальный клапаны), инфаркт миокарда, внутрисердечный тромбоз, ретикулярную асфиксию, микроангиопатию почечных сосудов, транзиторные ишемические атаки, amaurosis fugax (переходящая слепота), ложноположительный тест на сифилис и др.

Стоит учитывать, что присутствие АФА не всегда ведет к развитию клинической симптоматики, что обусловлено различной степенью активности циркулирующих антител. Таким образом, диагноз АФС устанавливается только при сочетании состоявшегося тромбоза или другой клинической манифестации и присутствия в крови АФА [17].

Антифосфолипидные антитела

Выделяют 2 группы АФА: первая – антитела к фосфолипидам мембран клеток, так называемые преходящие; характерно их появление после перенесенного инфекционного заболевания и полное исчезновение после выздоровления; вторая группа – антитела, ассоциированные с аутоиммунным процессом; мишенями этой группы аутоантител являются разнообразные молекулы:

- β_2 -гликопротеин 1 (аполипопротеин N);
- протромбин;
- аннексин V, X;
- высоко- и низкомолекулярный кининоген;
- фактор IX, фактор XII свертывающей системы крови;
- тромбомодулин;
- протеины C и S;
- некоторые компоненты комплемента.

АФА могут быть различными. Самые частые из них: волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин, антифосфатидилсерин, антитела к фосфатидной кислоте,

антифосфатидинозитол, антифосфатидилглицерол, антитела к нейтральным фосфолипидам (антифосфатидилхолин, антифосфатидилэтанолламин) [18].

Бета-2-гликопротеин 1 – один из самых многочисленных белков плазмы крови человека. Доказано, что он имеет 5 доменов в своей структуре. Пятый домен отвечает за связывание с липидной мембраной клеток с помощью входящих в его состав остатков аминокислоты лизин, а именно, с фосфатидилсеринном [19]. Нормальным является присоединение β_2 -гликопротеина 1 к фосфатидилсерину, который расположен на внутренней поверхности клеточной мембраны (за счет фермента аминоксфолипидтранслоказы), после чего он иммобилизуется и остается недоступным для антител. Однако при повреждении клетки, ее активации или апоптозе фосфатидилсерин транслоцируется на внешнюю поверхность клеточной мембраны и образует истинный антиген, что вызывает ответную реакцию со стороны организма. Такое положение встречается и в норме, например, при старении эритроцитов, что позволяет макрофагам распознать их и фагоцитировать при активации тромбоцитов для инициации реакции свертывания, а также на протяжении всего периода роста синцития трофобласта во время беременности [1, 20].

Волчаночный антикоагулянт (неспецифический ингибитор коагуляции) препятствует взаимодействию фосфолипидов с факторами коагуляции, что *in vitro* приводит к удлинению времени, необходимого для процесса свертывания крови. Однако *in vivo* наблюдается обратная реакция, являющаяся следствием подавлением активности протеинов C и S, а также связыванием с антителами факторов, необходимых для их активации. Данный феномен носит название феномена волчаночного антикоагулянта [1].

Протромбиновые антитела повышают количество протромбина на поверхности эндотелия, что является следствием иммобилизации протромбина на поверхности клеточной мембраны и также является прямой предпосылкой к развитию тромбозов. Однако описаны случаи, когда присутствие протромбиновых антител не вызывает клинических проявлений, что свидетельствует о возможных разных степенях активности антител.

Последовательность событий патогенеза АФС можно описать следующим образом. АФА взаимодействуют с эндотелиальными структурами с нарушением баланса выработки простагландина E2 и тромбоксана. Кроме того, снижается продукция эндотелиальными клетками простациклина – естественного антиагреганта и вазодилататора. Повышается экспрессия молекул адгезии, таких как E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и др. Непосредственное повреждение эндотелиальных клеток запускает внутренний путь свертывания крови. Все это ведет к тому, что эндотелий приобретает протромботические свойства.

АФА распознают димеризированный β_2 -гликопротеин 1 в комплексе с тромбоцитарным фактором 4,

что в совокупности запускает фосфорилирование p38 MAP-киназы, а также экспрессию GPIIb/IIIa рецептора, синтез и высвобождение тромбоксана. Тромбоксан инициирует агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, т.е. тромбоз. Развивается тромботическая тромбоцитопения.

Рецептор аполипопротеина E2 (апоE2P) также участвует в активации тромбоцитов совместно с димеризированным β_2 -гликопротеином 1. Воздействуя на данный комплекс на поверхности тромбоцитов, АФА повышают активность тромбоцитов. (рис. 1). Экспериментально установлено, что именно V домен отвечает за связывание антител с комплексом апоE2P- β_2 -гликопротеин 1, а домены I и II – за афинность к анионным фосфолипидам мембран клеток [21].

Под действием АФА ингибируется еще одна важная молекула – ADAMTS-13 – протеаза, расщепляющая фактор фон Виллебранда (ФВ), снижающая тем самым влияние этих мультимеров на внутрисосудистую агрегацию. ФВ играет важную роль в процессе коагуляции, так как является «мостиком» между тромбоцитами и коллагеном сосудистой стенки в зоне ее поражения. Сами тромбоциты также могут образовывать прямую связь с коллагеном, но замечено, что данная связь не выдерживает гидродинамического напряжения крови [22]. Кроме того, ФВ связывает VIII фактор, который имеет свойство быстро разрушаться, находясь в плазме в свободном виде.

Доказано, что в виде мультимера ФВ проявляет в десятки раз более высокую активность, нежели в виде низкомолекулярных фрагментов, что объясняет роль дефицита ADAMTS-13 в формировании тромбов [23].

Считается, что наибольшее значение ингибирования данной протеазы имеет при наличии врожденного дефицита (активность протеазы ниже 5-10%).

Дефицит ADAMTS-13 характерен для такой патологии, как тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, относящейся к тромботической микроангиопатии. Данное состояние морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла, отеком и слущиванием клеток эпителия, а также окклюзией данных сосудов (примечательно, что тромбы состоят преимущественно из тромбоцитов). Согласно точке зрения А.Д. Макацария, тромботическая микроангиопатия может являться следствием циркуляции АФА в крови в виду возможности ингибирования АФА молекулы протеазы (что характерно для приобретенных форм дефицита ADAMTS-13).

Приобретенный дефицит ADAMTS-13 часто ассоциирован с КАФС – тяжелым жизнеугрожающим состоянием, характеризующимся полиорганной недостаточностью из-за тромбоза жизненно важных органов, тромботической микроангиопатией, а также ассоциирован с высокой летальностью пациентов (до 50%). На современном этапе КАФС рассматривается с позиций синдрома системного воспалительного ответа с присутствием в патогенезе системной дисфункции эндотелия, массивным выбросом провоспалительных

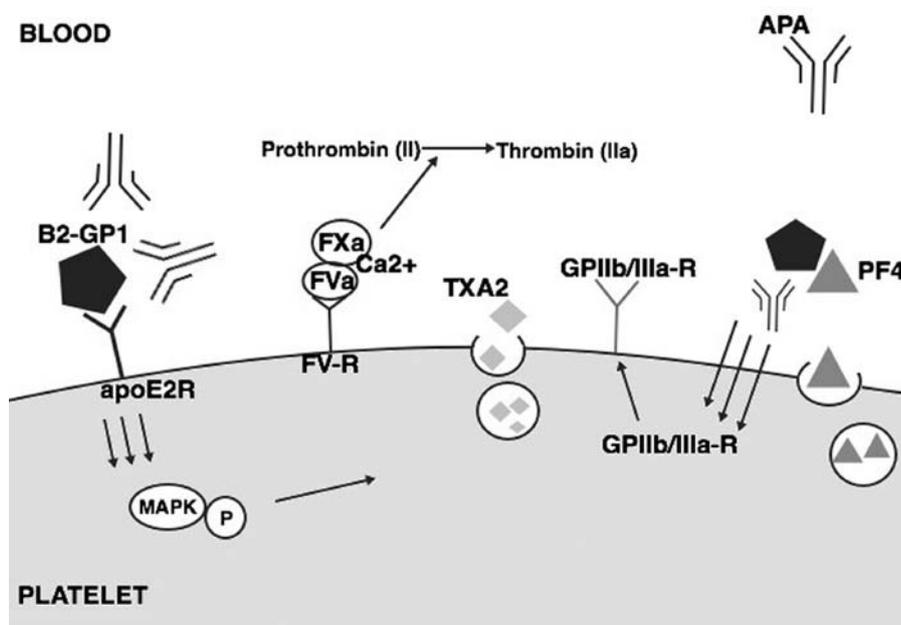


Рисунок 1. Представлен процесс взаимодействия АФА (АРА) с комплексом β_2 -гликопротеин 1 (B2-GP1) – рецептор аполипопротеина (apoE2R) на поверхности тромбоцита (Platelet), а также с комплексом β_2 -гликопротеин 1 – тромбоцитарный фактор 4 (PF4) в плазме крови. Данные взаимодействия вызывают в тромбоцитах каскад ответных реакций, в результате которых идет фосфорилирование MAP-зависимой киназы (МАРК), активный синтез тромбоксана А2 (TXA2), экспрессия рецепторов гликопротеина IIb/IIIa (GPIIb/IIIa-R), а также экспрессия рецепторов (FV-R) к активированному V фактору (FVa), что в комплексе с кальцием (Ca^{2+}) и активированным фактором X (FXa) образует протромбиназный комплекс, который ведет к преобразованию протромбина (II) в тромбин (IIa). Вышеописанные процессы значительно повышают активность тромбоцитов и запускают процесс тромбообразования при патологии, сопровождающейся циркуляцией АФА.

Figure 1. The scheme illustrates the interaction of APA with the β_2 -glycoprotein 1 (B2-GP1) – apolipoprotein receptor (apoE2R) complex on the platelet surface (Platelet), as well as with the β_2 -glycoprotein 1 – platelet factor 4 (PF4) complex in the blood plasma. These interactions trigger a cascade of responses in platelets, resulting in phosphorylation of MAP-dependent kinase (MAPK), active thromboxane A2 synthesis (TXA2), expression of glycoprotein IIb/IIIa receptors (GP IIb/IIIa-R), and expression of receptors (FV-R) to activated V factor (FVa). Combined with calcium (Ca^{2+}) and activated factor X (FXa) the above processes form the prothrombinase complex, which leads to the transformation of prothrombin (II) into thrombin (IIa). The above processes significantly increase the activity of platelets and trigger the formation of thrombi in diseases involving AFA.

цитокинов, активацией процессов коагуляции и формированием ДВС-синдрома [24]. Считается, что именно дефицит данной протеазы в купе с определенным «профилем» АФА, их сочетанием между собой, а также общей сниженной резистентностью организма может являться триггером развития КАФС [25].

АФА могут связываться также с аннексином V – плацентарным антикоагулянтным протеином (PAP-1). Аннексин V – анионный фосфолипид-связывающий белок, имеющий место во многих тканях, главным образом на эндотелиальных клетках и в плаценте. Он связывает и нейтрализует экспонированные на поверхности клетки фосфолипиды, проявляя тем самым антикоагулянтную активность, например, в период развития и инвазии трофобласта. Но существуют случаи, когда повышенное образование аннексина V является своеобразным стимулом для синтеза антител, что приводит также к усилению тромботических осложнений на фоне АФС [26].

Итак, главным стимулом к развитию тромбоза является повреждение эндотелия сосудов, происходящее

под воздействием АФА. Поврежденные эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) и выделяют значительное количество тканевого фактора – мощного активатора коагуляции, который совместно с фактором VIIa запускает как внешний (через непосредственную активацию X фактора), так и внутренний (через активацию фактора Xa с помощью фактора IXa) пути свертывания крови. Образующийся при этом фактор Xa совместно с фактором Va (который расположен на поверхности тромбоцитов) и ионами кальция формирует так называемую активную протромбиназу, ведущую к образованию тромбина. Образующийся тромбин запускает преобразование фибриногена в фибрин, а также стимулирует активацию VIII и V факторов, что повышает уровень X фактора (по механизму положительной обратной связи). Под действием ряда вышеперечисленных факторов, а также ФВ поврежденного эндотелия тромбоциты прочно адгезируются к эндотелию при помощи рецепторов IIb/IIIa и коллагена, дегранулируют с выделением множества протромботических веществ. Так как

под воздействием АФА повышается коагуляционная активность компонентов крови и инактивируются естественные антикоагулянты, в крови начинает преобладать протромботическая активность, а также формирование провоспалительного фенотипа эндотелия [1].

Существует мнение, что решающую роль в развитии клинических манифестаций АФС играет состояние естественного иммунитета организма. Так, естественный иммунитет влияет на фазу инициации или иммунологическую, усиливая ответ на апоптотические клетки со связанным β_2 -гликопротеином 1 и выработку долгоживущих АФА, а также на фазу эффекторную или патологическую в виде активации эндотелия в месте конечного тромбоза [27]. Активацией же его может послужить группа разнообразных факторов, таких как инфекция, травма, воспаление и др.

Заключение

Пути влияния АФА на тромбообразование многообразны. Они включают в себя как непосредственное повреждение эндотелия с выделением ряда протромботических факторов, так и ингибирование антикоагулянтной системы крови и повышение активности тромбоцитов. Образующиеся при этом тромбы поражают как венозное, так и артериальное русло. Развивается мультисистемное поражение организма с высоким риском смерти и инвалидизации больного. Можно заключить, что многообразие мишеней для АФА является перспективной отраслью для изучения с целью создания адекватной терапии. С другой стороны, это обстоятельство обуславливает сложность процесса у каждого конкретного пациента в зависимости от преобладания механизмов поражения.

Литература:

1. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (2): 39-60.
2. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis [Eds. R.A. Asherson, R. Cervera, J.C. Piette, Y. Shoenfeld]. *Netherlands: Elsevier Science B.V.* 2002: 457 p.
3. Rodrigues C.E.M., Carvalho J.I.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40 (4): 350-9.
4. Кондратьева Л.В. Решетняк Т.М. Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Современная ревматология*. 2009; 3 (3): 18-21.
5. Cervera R., Serrano G., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2014; 74 (6): 1011-8.
6. Comarmond C., Jego P., Veyssier-Belot C. et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017; 26 (12): 1291-6. DOI: 10.1177/0961203317699285.
7. Абрамян Г.Р. Профилактика тромбозов в программах вспомогательных репродуктивных технологий». *Практическая медицина*. 2017; 7 (108): 143-6.
8. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118: 2670-8.
9. Смирнова Т.В., Шелудченко В.М., Козловская Н.Л. и др. Электрофизиологическое исследование сетчатки при антифосфолипидном синдроме. *Вестник офтальмологии*. 2017; 3: 22-9.
10. Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Ишемический инсульт при антифосфолипидном синдроме. *Практическая медицина*. 2015; 2 (4): 163-5.
11. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751): 1498-509.
12. Макацария А.Д. Взгляд акушера-гинеколога на проблему антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилии как причин тромбозов, ДВС-синдрома и осложненной беременности. *Газета «Мать и дитя»*. 2015; 2 (2): 14-5.
13. D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (9): 901-8.
14. Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (1): 140-50.
15. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8 (4): 27-36.
16. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 1 (72): 51-4.
17. Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. *Медицинский алфавит*. 2013; 1 (3): 20-3.
18. Hammad T. Antiphospholipid antibodies [Ed. E.B. Staros]. *Medscape*. 2015. URL: www.labcorp.com/help/patient-test-info/antiphospholipid-antibodies. [Accessed: 31.08.2018].
19. De Groot P.G., Urbanus R.T. The significance of autoantibodies against β_2 -glycoprotein I. *Urbanus Blood*. 2012; 120 (2): 266-74.
20. Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (1): 97-118. DOI: 10.1093/humupd/dmu049.
21. Van Lummel M., Pennings M.T., Derksen R.H. et al. The binding site in {beta}2-glycoprotein I for ApoER2' on platelets is located in domain V. *J Biol Chem*. 2005; 280 (44): 36729-36.
22. Heidari M., Mehrbod M., Eftehadi M.R., Mofrad M.R. Cooperation within von Willebrand factors enhances adsorption mechanism. *J R Soc Interface*. 2015; 12 (109): 20150334. DOI: 10.1098/rsif.2015.0334.
23. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Тромботическая микроангиопатия. *Практическая медицина*. 2013; 7 (76): 7-17.
24. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 9-20.
25. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Стулева Н.С. Приобретенная форма недостаточности ADAMTS-13 как причина тромботической микроангиопатии у беременной с повторными нарушениями мозгового кровообращения, венозным тромбозом, преэклампсией и синдромом потери плода. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 138-42.
26. Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С. и др. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014; 7: 29-33.
27. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (1): 56-71.

References:

- Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsaria N.A. et al. Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic value in obstetrical pathology. [Antifosfolipidnye antitela, ih patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusherskoj patologii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (2): 39-60 (in Russian).
- The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis [Eds. R.A. Asherson, R. Cervera, J.C. Piette, Y. Shoenfeld]. *Netherlands: Elsevier Science B.V.* 2002: 457 p.
- Rodrigues C.E.M., Carvalho J.I.F., Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40 (4): 350-9.
- Kondratieva L.V. Reshetnyak T.M. Prevention of thrombosis in antiphospholipid syndrome. [Profilaktika trombozov pri antifosfolipidnom syndrome]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2009; 3 (3): 18-21 (in Russian).
- Cervera R., Serrano G., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2014; 74 (6): 1011-8.
- Comarmond C., Jego P., Veysier-Belot C. et al. Cessation of oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017; 26 (12): 1291-6. DOI: 10.1177/0961203317699285.
- Abramyan G.R. Prevention of thrombosis in programs of assisted reproductive technologies. [Profilaktika trombozov v programmah vspomogatel'nyh reproductivnyh tekhnologij]. *Prakticheskaya medicina*. 2017; 7 (108): 143-6 (in Russian).
- Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118: 2670-8.
- Smirnova T.V., Sheludchenko V.M., Kozlovskaya N.L. et al. Electrophysiological study of the retina in antiphospholipid syndrome. [Elektrofiziologicheskoe issledovanie setchatki pri antifosfolipidnom syndrome]. *Vestnik oftalmologii*. 2017; 3: 22-9 (in Russian).
- Fazliakhmetova AG, Bogdanov E.I. Ischemic stroke with antiphospholipid syndrome. [Ishemicheskij insul't pri antifosfolipidnom syndrome]. *Prakticheskaya medicina*. 2015; 2 (4): 163-5 (in Russian).
- Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010; 376 (9751): 1498-509.
- Makatsariya A.D. The obstetrician-gynecologist's view on the problem of antiphospholipid syndrome and genetic forms of thrombophilia as causes of thrombosis, DIC syndrome and complications of pregnancy. [Vzglyad akushera-ginekologa na problemu antifosfolipidnogo sindroma i geneticheskikh form trombofilii kak prichin trombozov, DVS-sindroma i oslozhenij beremennosti]. *Gazeta «Mat' i ditya»*. 2015; 2 (2): 14-5 (in Russian).
- D'Ippolito S., Meroni P.L., Koike T. et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (9): 901-8.
- Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 (1): 140-50.
- Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinic, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014; 8 (4): 27-36 (in Russian).
- Goncharova A.A., Kravchenko E.N., Krivchik G.V. et al. Antiphospholipid syndrome in obstetrical practice. [Antifosfolipidnyj sindrom v akusherskoj praktike]. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 1 (72): 51-4 (in Russian).
- Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. The state of thrombotic readiness – the possibilities of modern diagnostics and prospects. [Sostoyanie tromboticheskoy gotovnosti – vozmozhnosti sovremennoj diagnostiki i perspektivy]. *Meditsinskij alfavit*. 2013; 1 (3): 20-3 (in Russian).
- Hammad T. Antiphospholipid antibodies [Ed. E.B. Staros]. *Medscape*. 2015. URL: www.labcorp.com/help/patient-test-info/antiphospholipid-antibodies. [Accessed: 31.08.2018].
- De Groot P.G., Urbanus R.T. The significance of autoantibodies against β_2 -glycoprotein I. *Urbanus Blood*. 2012; 120 (2): 266-74.
- Tong M., Viall C.A., Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (1): 97-118. DOI: 10.1093/humupd/dmu049.
- Van Lummel M., Pennings M.T., Derksen R.H. et al. The binding site in β_2 -glycoprotein I for ApoER2' on platelets is located in domain V. *J Biol Chem*. 2005; 280 (44): 36729-36.
- Heidari M., Mehrbod M., Ejtehad M.R., Mofrad M.R. Cooperation within von Willebrand factors enhances adsorption mechanism. *J R Soc Interface*. 2015; 12 (109): 20150334. DOI: 10.1098/rsif.2015.0334.
- Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Thrombotic microangiopathy. [Tromboticheskaya mikroangiopatiya]. *Prakticheskaya medicina*. 2013; 7 (76): 7-17 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D. Kh., Makatsaria N.A., Yashenina E.V. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. [Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnyh antitel]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 9-20 (in Russian).
- Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Stuleva N.S. Acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with repeated disorders of cerebral circulation, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. [Priobretennaya forma nedostatochnosti ADAMTS-13 kak prichina tromboticheskoy mikroangiopatii u beremennoj s povtornymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya, venoznym tromboembolizmom, preeklampsiej i sindromom poteri ploda]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 138-42 (in Russian).
- Chepanov S.V., Shlyakhtenko T.N., Zainulina M.S. et al. Antibodies to annexin V in women with habitual miscarriage. [Antitela k anneksinu V u zhenshchin s privychnym nevnashivaniem beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 7: 29-33 (in Russian).
- Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). [Antifosfolipidnyj sindrom: diagnostika i klinicheskie proyavleniya (lekciya)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52 (1): 56-71 (in Russian).

Сведения об авторах:

Суконцева Татьяна Александровна – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ. Тел: +7(981)8581062. E-mail: tatiana.sukontseva@gmail.com.

Каплина Ольга Юрьевна – научный сотрудник кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: dr.kaplina@yandex.ru.

About the authors:

Sukontseva Tatyana Alexandrovna – 5th year Medical Student, Faculty of General and Preventive Medicine, I.P. Pavlov FSPb SMU HM of RF. Tel: +7(981)8581062. E-mail: tatiana.sukontseva@gmail.com.

Kaplina Olga Yurievna – Research Associate, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: dr.kaplina@yandex.ru.

Ведение беременности и успешное родоразрешение пациентки с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда и протезированным митральным клапаном

Арсланбекова М.О., Хизроева Д.Х., Самбурова Н.В., Егорова Е.С.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

В статье приводится пример ведения и успешного родоразрешения пациентки с протезированным митральным клапаном и синдромом Бланда-Уайта-Гарланда, исходом которого является рождение доношенного и здорового ребенка, достигнутое благодаря командному подходу всех задействованных специалистов.

Ключевые слова

Беременность, врожденные пороки сердца, протезированный митральный клапан, синдром Бланда-Уайта-Гарланда, антикоагулянтная терапия.

Статья поступила: 16.08.2018 г.; в доработанном виде: 11.09.2018 г.; принята к печати: 28.09.2018 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

Арсланбекова М.О., Хизроева Д.Х., Самбурова Н.В., Егорова Е.С. Ведение беременности и успешное родоразрешение пациентки с синдромом Бланда-Уайта-Гарланда и протезированным митральным клапаном. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 79-83. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.079-083.

Pregnancy management and successful delivery in a patient with Bland-White-Garland syndrome and a prosthetic mitral valve

Arslanbekova M.O., Khizroeva D.Kh., Samburova N.V., Egorova E.S.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation
8, str. 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Summary

The article presents a clinical case of a pregnant woman with a prosthetic mitral valve and Bland-White-Garland syndrome. The proper pregnancy management resulted in a successful delivery of a full-term healthy child, thanks to the team approach of all specialists involved.

Key words

Pregnancy, congenital heart defects, prosthetic mitral valve, Bland-White-Garland syndrome, anticoagulant therapy.

Received: 16.08.2018; **in the revised form:** 11.09.2018; **accepted:** 28.09.2018.

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

Arslanbekova M.O., Khizroeva D.Kh., Samburova N.V., Egorova E.S. Pregnancy management and successful delivery in a patient with Bland-White-Garland syndrome and a prosthetic mitral valve. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (3) 79-83 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.079-083.

Corresponding author

Address: 62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia.
E-mail: totu1@yandex.ru (Khizroeva D.Kh.).

Введение

Пороки сердца различной этиологии составляют 15-20% среди причин материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний, и удельный вес этой патологии в структуре материнской смертности продолжает оставаться высокой. Во многом это обусловлено достигнутыми успехами в кардиохирургии, все больше женщин после оперативного лечения пороков сердца достигают репродуктивного возраста. Беременность и роды у женщин с пороками сердца ассоциированы с высоким риском осложнений, ведение беременности у таких пациенток остается одним из сложных вопросов для кардиологов и акушеров-гинекологов во всем мире [1].

Синдром Бланда-Уайта-Гарланда – аномальное ответвление коронарных артерий от легочного ствола. В кардиологии синдром Бланда-Уайта-Гарланда составляет 0,5% от всех врожденных пороков сердца. Клинические проявления данной аномалии были описаны в 1933 г. американскими кардиологами, имена которых вошли в название синдрома. Этот порок развития в 2 раза чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Различают 4 анатомических варианта синдрома Бланда-Уайта-Гарланда: аномальное отхождение от ствола легочной артерии левой, правой, обеих или добавочных венечных артерий. Чаще встречается неправильное ответвление левой коронарной артерии. В зависимости от клинических проявлений выделяют 2 типа синдрома: инфантильный (с плохо

развитым коллатеральным кровоснабжением) и взрослый (с хорошо развитым коллатеральным кровоснабжением).

Клиническая картина данного синдрома включает тахипноэ, утомляемость, бледность, потливость, удушье, которые являются признаками стенокардии напряжения и покоя, сердечной недостаточности, тяжелых аритмий и блокад. Иногда внезапная коронарная смерть может явиться первым проявлением синдрома Бланда-Уайта-Гарланда. Данный порок с малосимптомным течением как случайная находка может выявиться при плановой электрокардиографии или коронарографии в связи с инфарктом миокарда, однако это является редким исключением.

Материнская смертность у женщин с протезированными клапанами сердца по мировым данным достигает почти 3%, а частота тяжелых кровотечений, которые в основном наблюдаются во время родоразрешения, составляет 2,5%. Основной причиной смерти у пациентов с патологией клапанов сердца являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО). Даже при физиологической беременности возникает гиперкоагуляция, увеличивающая риск тромбоэмболий в 5-6 раз. Помимо этого, при беременности создается дополнительная нагрузка на сердце и на пораженный клапан вследствие увеличения сердечного выброса и объема циркулирующей крови. Риск тромбоза при поражении митрального клапана увеличивается при наличии факторов, способствующих развитию стаза в

полости сердца (увеличение размеров левого предсердия, сердечная недостаточность) [1].

Группу высочайшего риска по развитию ТЭО составляют пациентки с механическими клапанами сердца, и ведение беременности у этих женщин весьма проблематично. Следует учитывать, что и вне беременности протезированные клапаны являются прямым показанием к пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако если вне беременности терапия включает в себя оральные антикоагулянты – производные кумарина (в основном, это варфарин в большинстве стран), то во время беременности существуют различные подходы к антикоагулянтной терапии. Необходимо обратить внимание на то, что в мировой практике все еще недостаточно данных об адекватной, безопасной и эффективной антитромботической терапии у беременных с искусственными клапанами сердца [1, 2].

Представляем клинический случай ведения и родоразрешения пациентки с протезированным митральным клапаном механическим протезом.

Клинический случай

Пациентка Б., 32 года, проживает в Челябинской области. Диагноз: синдром Бланда-Уайта-Гарланда. Протезирование митрального клапана механическим протезом Sorin 27, реимплантация левой коронарной артерии в восходящую аорту с пластикой ствола легочной артерии от 2011 г. Нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной формы наджелудочковой тахикардии. Недостаточность кровообращения 1 стадии, II функциональный класс сердечной недостаточности (по классификации NYHA).

Из анамнеза: с 3 месяцев выслушивался патологический сердечный шум, был выставлен диагноз эндокардиальный фиброзластоз. В 1986 г. в возрасте 2 лет диагностирована дилатационная кардиомиопатия, в 1996 г. – постмиокардитический кардиосклероз.

С 2009 г. пациентку беспокоили частые желудочковые экстрасистолии, в связи с чем назначен кордарон, на фоне терапии которым развился кордарон-индуцированный тиреотоксикоз.

В 2011 г. в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ было выполнено оперативное лечение по поводу врожденного порока сердца, синдрома Бланда-Уайта-Гарланда: протезирование митрального клапана механическим протезом Sorin 27 (Sorin Group, Италия), реимплантация левой коронарной артерии в восходящую аорту с пластикой ствола легочной артерии ксеноперикардиальной заплатой в условиях искусственного кровообращения, гипотермии, фармакологической кардиоплегии. Пациентка постоянно принимала варфарин (2,5 мг) под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Первая беременность наступила самостоятельно в 2015 г. Рекомендована отмена варфарина с переходом на клексан (0,4 мл 2 раза в день). На сроке 11

недель произведено выскабливание полости матки в связи с неразвивающейся беременностью.

Вторая самостоятельная беременность наступила в 2016 г. Ввиду снижения естественных антикоагулянтов (антитромбин III – 81%, протеин С – 32%, протеин S – 15,3%) рекомендован переход с варфарина на низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин натрия (Клексан), от чего пациентка категорически отказалась в связи с неудачной предыдущей беременностью. Пациентке был предложен альтернативный вариант – бемипарин натрия (Цибор) в дозе 3500 в течение I триместра под контролем анти-Ха активности (анти-Ха активность – 0,9 МЕ/мл на сроке 11 недель).

Во II триместре с 14 недели беременности пациентка продолжила прием варфарина (2,5 мг).

В течение беременности наблюдались неоднократные госпитализации в связи с основным заболеванием.

На сроке 18 недель с пароксизмом трепетания предсердий находилась на стационарном лечении в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», попытка восстановления синусового ритма новокаиномидом – без эффекта, синусовый ритм восстановлен электроимпульсной терапией; МНО – 2,88. Рекомендовано: варфарин (2,5 мг) и конкор (2,5 мг 1 раз в день). Значение Д-димера – 1 мкг/мл (норма < 0,5 мкг/мл), ингибитора ADAMTS-13 – 13,04 Ед/мл (норма < 12 Ед/мл).

На сроке 22 недель проходила плановое обследование в ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». По результатам эхокардиографии (Эхо-КГ) данных за дисфункцию протеза не получено; выявлено расширение полости левого предсердия, признаки гипертрофии стенок левого желудочка, локальное снижение сократимости левого желудочка; глобальная насосная функция левого желудочка не снижена; трикуспидальная недостаточность 1 степени, легочная недостаточность 1 степени. Учитывая склонность к тахикардии, пациентке добавлен бисопролол (2,5 мг) в вечернее время; МНО – 2,93.

На сроке 25 недель с жалобами на сердцебиение повторно госпитализирована в кардиологическое отделение ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». Пароксизм фибрилляции предсердий купирован самостоятельно на догоспитальном этапе; МНО – 4,20. Рекомендовано: варфарин (2,5 мг 1 раз в день) под контролем МНО, бисопролол (5 мг утром, 2,5 мг вечером).

28.11.2016 проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) в ООО «Медицинский женский центр»: беременность 29-30 недель, головное предлежание. Однократное обвитие петли пуповины вокруг шеи плода. Кальцинаты в плаценте. Многоводие. Истмико-цервикальная недостаточность, угроза преждевременных родов. Гемодинамических нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока не выявлено. Рекомендована госпитализация и переход с варфарина на бемипарин натрия в прежней дозировке до родов с отменой за 24 часа до планового родоразрешения.

На сроке 29-30 недель находилась в отделении патологии беременности ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова

ДЗМ» для пролонгирования беременности. Патологии плода по данным УЗИ не выявлено.

На сроке 32 недели – повторная госпитализация в отделение патологии беременности ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ» с рекомендациями: бемипарин натрия (Цибор) 3500, бисопролол (2,5 мг 2 раза в день); анти-Ха активность – 1,2 МЕ/мл.

На сроке 38 недель в плановом порядке была родоразрешена путем операции кесарева сечения, родилась живая доношенная девочка, масса тела – 2750 г, длина – 47 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Кровопотеря – 600 мл. Через 8 часов после родов восстановлена терапия бемипарином натрия. Выписана с ребенком на 8 сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: бемипарин натрия в течение 6 недель после родов, затем варфарин (5 мг) пожизненно.

Обсуждение

В настоящее время в связи с усовершенствованием диагностики врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы и улучшением качества оказания кардиохирургической помощи увеличивается количество женщин, реализующих репродуктивную функцию на фоне прооперированных врожденных пороков сердца.

Первая успешная беременность и роды с протезированным клапаном сердца была зарегистрирована в 1966 г. у пациентки с митральным протезом Starr Edwards [3].

Ключевую роль для предотвращения ТЭО имеет адекватная антикоагулянтная терапия [4].

Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (АССР, 2008), принятие решения об антикоагулянтной терапии во время беременности зависит от типа протеза, позиции клапана, наличии ТЭО в анамнезе и предпочтении пациентки (уровень доказательности 1С). Существует нескольких альтернативных решений: весь период беременности – НМГ, весь период беременности – нефракционированный гепарин (НФГ), весь период беременности – варфарин с переходом перед родами на НМГ или НФГ при наличии протезов старых конструкций в митральной позиции, при наличии ТЭО в анамнезе [2].

В систематическом обзоре при сравнении трех вариантов ведения беременности с искусственными клапанами сердца было показано, что риск варфариновой фетопатии составляет 6,4%, а частота осложнений со стороны плода (спонтанные аборт, преждевременные роды, неонатальная смертность) между группами не различалась [2]. Препараты на основе гепарина до сих пор являются препаратами выбора в акушерстве, так как позволяют обеспечить не только эффективную противотромботическую профилактику, но и в большинстве случаев предотвратить развитие тяжелых осложнений беременности (синдром потери плода, связанный с тромбофилией, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия) [5]. В результате исследований, проводимых в течение последних

20 лет, посвященных поиску форм гепарина, которые бы наилучшим образом отвечали соотношению структура-активность, был синтезирован НМГ, который включал фракции с более короткими молекулярными цепями с лучшим антитромботическим эффектом [6]. Бемипарин натрия – это новое второе поколение НМГ. Он обладает более низкой молекулярной массой (3600 Да), большим периодом полувыведения (5,3 часа) [7]. Уменьшение молекулярного веса гепарина вызывает значительные качественные изменения его активности. Укорочение длины цепей гепарина снижает частоту геморрагических осложнений при его применении. При этом период полувыведения НМГ в плазме крови больных существенно увеличивается, что обеспечивает более прогнозируемый лечебный эффект препарата [8]. Соотношение анти-IIa/анти-Ха активности составляет 1:8 – наивысшее из всех препаратов НМГ. Только 30% антикоагулянтной активности НМГ осуществляется через анти-тромбин III, а 70% активности – через ингибитор внешнего пути свертывания, в связи с чем 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-Ха активность не обнаруживается [9]. Бемипарин натрия способствует большему, в отличие от НФГ, высвобождению ингибитора внешнего пути свертывания, что обуславливает его большую эффективность по сравнению с другими НМГ [10].

Заключение

Данный клинический случай показывает одновременно и сложность и возможность ведения беременности и успешного родоразрешения пациентки с врожденным пороком сердца, синдромом Бланда-Уайта-Гарланда, состоянием после перенесенного оперативного лечения с протезированием митрального клапана, исходом которого является рождение здорового доношенного ребенка.

Беременные с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы должны наблюдаться и родоразрешаться в специализированных центрах. Обследование этих пациенток должно включать в себя весь спектр лабораторных и инструментальных методов исследования, которые направлены на оценку функционального состояния кардиореспираторной системы с обязательным контролем Эхо-КГ, показателей гемостаза, состояния плода.

Основопологающими условиями успешного ведения таких пациенток является мультидисциплинарный подход с привлечением всех смежных специалистов.

Необходимы дальнейшие исследования для подбора оптимальной антикоагулянтной терапии при подготовке, ведении беременности у пациенток с искусственными клапанами, родоразрешении и в послеродовом периоде для предотвращения тромбогеморрагических осложнений.

Литература:

1. Макацария А.Д., Смирнова Л.М., Бицадзе В.О. и др. Ведение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с искусственными клапанами сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25 (4): 18-24.
2. Беременность высокого риска [Под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенана, В.О. Бицадзе]. М.: МИА. 2015: 920 с.
3. Heart disease in pregnancy [Eds. C.M. Oakley, S.A. Warnes]. Oxford: Wiley-Blackwell. 2007: 354 p.
4. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы

патогенеза. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (2): 32-53.

5. 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. *Thromb Res*. 2015: 51.
6. Хизроева Д.Х., Митрюк Д.В. Применение бемипарина натрия в акушерской практике. Клинический пример. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 94-7.
7. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 29 (2): 233-40.

8. Abbas M.S. Bemiparin 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.
9. Planes A. Review of bemiparin sodium – a new generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4 (9): 1551-61.
10. Jeske W.P., Hoppensteadt D., Gray A. et al. A common standard is inappropriate for determining the potency of ultra low molecular weight heparins such as semuloparin and bemiparin. *Thromb Res*. 128 (4): 361-7.

References:

1. Makatsariya A.D., Smirnova L.M., Bitsadze V.O. et al. Prenatal care, labour management and postpartum maintenance of patients with artificial heart valve. [Vedenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u pacientok s iskusstvennymi klapanami serdca]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010; 25 (4): 18-24 (in Russian).
2. Pregnancy of high risk. [Beremennost' vysokogo riska (Pod red. A.D. Makacariya, F.A. Chervenaka, V.O. Bicadze)]. Moscow: MIA. 2015: 920 s (in Russian).
3. Heart disease in pregnancy [Eds. C.M. Oakley, S.A. Warnes]. Oxford: Wiley-Blackwell. 2007: 354 p.
4. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E. et al. Catastrophic

antiphospholipid syndrome. Pathogenesis issues. [Katastroficheskiy antifosfolipidnyj sindrom. Voprosy patogeneza].

5. 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. *Thromb Res*. 2015: 51.
6. Khizroeva D.Kh., Mityruk D.V. Use of sodium bemiparin in obstetric practice. A clinical case. [Primenenie bemiparina natriya v akusherskoj praktike. Klinicheskij primer]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (3): 94-7 (in Russian).

7. Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 29 (2): 233-40.
8. Abbas M.S. Bemiparin 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.
9. Planes A. Review of bemiparin sodium – a new generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4 (9): 1551-61.
10. Jeske W.P., Hoppensteadt D., Gray A. et al. A common standard is inappropriate for determining the potency of ultra low molecular weight heparins such as semuloparin and bemiparin. *Thromb Res*. 128 (4): 361-7.

Сведения об авторах:

Арсланбекова Мадина Османовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: amo05@bk.ru.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: totu1@yandex.ru.

Самбунова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Arslanbekova Madina Osmanovna – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: amo05@bk.ru.

Khizroeva Dzhamilya Hizrievna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: totu1@yandex.ru.

Natalia V. Samburova – PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Egorova Elena Sergeevna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Палико Ясонович Кинтрая. К 85-летию со дня рождения

Макацария А.Д.

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1**

Резюме

В статье рассматривается врачебная и научная деятельность выдающего грузинского акушера-гинеколога Палико Ясоновича Кинтрая.

Ключевые слова

История акушерства и гинекологии, Палико Ясонович Кинтрая, патологии плода, электрокардиография плода.

Статья поступила: 02.08.2018 г.; в доработанном виде: 27.08.2018 г.; принята к печати: 17.09.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Макацария А.Д. Палико Ясонович Кинтрая. К 85-летию со дня рождения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (3): 84-88. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.084-088.

Paliko Jasonovich Kintraya. Marking the 85th anniversary of his birthday

Makatsariya A.D.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation

62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia

Summary

The article reflects the medical and scientific achievements of the outstanding Georgian obstetrician and gynecologist Paliko Jasonovich Kintraya.

Key words

History of obstetrics and gynecology, Paliko Jasonovich Kintraya, fetal pathology, fetal electrocardiography.

Received: 02.08.2018; **in the revised form:** 27.08.2018; **accepted:** 17.09.2018.

Conflict of interests

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

For citation

Makatsariya A.D. Paliko Jasonovich Kintraya. Marking the 85th anniversary of his birthday. [*Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*]. 2018; 12 (3): 84-88 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.084-088.

Corresponding author

Address: 62, str. 1, ul. Zemlyanoi Val, Moscow, 109004, Russia.

E-mail: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A.D.).

Известному грузинскому ученому, лауреату Государственной премии, заслуженному деятелю наук Грузии, действительному члену Академии медицинских наук Грузии, доктору медицинских наук, профессору Палико Ясоновичу Кинтрая в 2018 г. исполняется 85 лет!

После окончания в 1958 г. с отличием Тбилисского государственного медицинского института профессор П.Я. Кинтрая работал акушером-гинекологом в различных регионах Грузии. С 1979 г. руководил кафедрой акушерства и гинекологии Института усовершенствования врачей МЗ ГССР и одновременно был назначен с 1980 г. директором НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии имени К.В. Чачава.

Научные интересы профессора П.Я. Кинтрая охватывают широкий круг наиболее актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатологии и преследуют следующие задачи:

1) изучение патогенетических механизмов развития патологии у плода и новорожденного и тем самым уменьшение риска отрицательного влияния на плод факторов внешней среды и эндогенных факторов, обусловленных патологическими отклонениями в организме матери;

2) изыскание и совершенствование методов оценки функционального состояния плода в антенатальном и интранатальном периодах;

3) изыскание новых эффективных методов профилактики и лечения патологии плода и новорожденного. Значение изучения этих вопросов трудно переоценить.

Известно, что антенатальная патология имеет существенное значение в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Поэтому своевременная оценка функционального состояния плода в этом периоде онтогенеза и адекватная тактика врача относятся к вопросам величайшей важности. Успех лечебно-профилактических мероприятий во многом зависит от уровня диагностических приемов. Выявление субклинических форм патологии, так называемой «предболезни», т.е. функциональных изменений в организме плода, возникающих под влиянием значительных внешних воздействий или внутренних причин, способных при неблагоприятных условиях стать уже клинически выявленной патологией, имеет существенное значение. В этом направлении исследования профессора П.Я. Кинтрая можно считать этапными, так как ему совместно с соавторами в 1961 г. впервые удалось разработать метод прямой

электрокардиографии плода во время родов (авторское свидетельство № 159601), и тем самым была решена проблема получения прямой информации о функциональном состоянии плода путем непосредственного отведения биопотенциалов от головки плода. На основании этого в дальнейшем были разработаны методы прямой электроэнцефалографии и реоэнцефалографии плода.

В работах П.Я. Кинತ್ರая много внимания уделяется расширению диагностической возможности электрофизиологических методов. Например, совместно с соавторами он показал эффективность применения звукового стимула в качестве функциональной нагрузки как самого безвредного и доступного для дозирования метода, позволяющего выявлять ранние этапы страдания плода. Им же разработаны соответствующие критерии оценки состояния плода.

Исследования беременных и их плодов в сроки беременности 32-40 недель методом наружной ЭКГ плода непрерывно в течение суток дали возможность П.Я. Кинತ್ರая с соавторами установить, что при физиологическом течении беременности суточный ритм сердечной деятельности и двигательной активности плода не совпадает с суточными ритмами физиологических функций беременной и противоположен им по фазе. На основании этих данных выделены «активные» и «спокойные» часы суток у плода. Показано, что в «спокойные» для плода часы суток при его физиологическом состоянии реакция на функциональную нагрузку отсутствует или выражена незначительно, в «активные» же часы – наоборот. Такой подход к оценке внутриутробного состояния плода значительно расширяет возможности диагностики и лечения его патологических состояний.

Ряд исследований профессора П.Я. Кинತ್ರая с соавторами посвящен изучению влияния медикаментозных средств, применяемых по различным показаниям в акушерской практике, на функциональное состояние плода при их назначении в различные сроки беременности и во время родов. Исследования включают не только тестирование тератогенной активности того или иного лекарственного вещества с использованием генетических, морфологических, эндокринологических и других методов, но и разработку научных основ фармакологии плода. Последнее имеет принципиальное значение, так как в настоящее время при дозировании медикаментозных препаратов, назначаемых беременным, далеко не всегда учитывается влияние их на плод. Настоятельно требуются уточненные данные и о терапевтических дозах различных лекарственных веществ, применяемых для устранения патологических состояний плода. Именно поэтому особое внимание уделяется фармакокинетическим исследованиям, плацентарной проницаемости, изменению функционального состояния плода при остром и хроническом введении различных препаратов. В этом плане для изучения фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов особо важным являются иссле-



Палико Ясонович Кинತ್ರая.

Paliko Jasonovich Kintraya.

дования, проведенные П.Я. Кинತ್ರая с соавторами, с применением стабильных изотопов. Применение меченных стабильными изотопами соединений позволяет определить индивидуализацию и оптимизацию действия лекарственных веществ.

Заслуживают внимания работы, проводимые профессором П.Я. Кинತ್ರая с соавторами, по изучению иммунологических аспектов перинатального периода. Так, впервые в клинических наблюдениях подтверждена возможность индукции интерферона у беременных и кормящих матерей с последующей его передачей детям трансплацентарно и с грудным молоком. Эпидемиологические наблюдения показали, что дети, находящиеся под защитой материнского интерферона, в 2,5-3 раза реже болели гриппом и другими вирусными острыми респираторными заболеваниями, чем дети контрольной группы. В этих исследованиях предложен новый подход в защите новорожденных и детей грудного возраста, а также их матерей от вирусных инфекций, т.е. в тот период жизни, когда в детском организме недостаточно развиты специфические факторы иммунитета.

Проведено изучение иммунного статуса женщин при родах и в послеродовом периоде, и показано влияние родового стресса на иммунный статус. Проведенные исследования позволили установить, что в послеродовом периоде развивается состояние частичного транзиторного иммунного дефицита.

Внедрено в ежедневную практику проведение иммунологических исследований в послеродовом периоде с целью патогенетически обоснованной терапии послеродовых септических заболеваний. Изучена роль воспалительных заболеваний женских половых органов в развитии перинатальной патологии, разработаны методы ее профилактики.

Как известно, одним из самых значительных достижений неврологии за последние годы является

определение роли нейропептидов в функциональной активности нервной системы. Профессор П.Я. Кинтрая с учениками в эксперименте изучил полную пептидную карту головного мозга плода на различных сроках гестации. Идентифицировано 15 нейропептидов и установлено, что созревание нейроэндокринных структур и в первую очередь систем пептидергических нейронов с включением их в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую регуляцию основных процессов в организме способствует подготовке плода к родовому акту и внеутробному существованию. Профессором П.Я. Кинтрая также изучены изменения реактивности отдельных звеньев пептидергической системы организма плода при гипоксии и родовой травме.

В последнее время эндогенная опиоидная система человека начала интенсивно изучаться вследствие важной роли в механизмах адаптации человека к стрессу и болевым ощущениям. Принято считать, что усиление выделения этих пептидов во время родов способствует уменьшению родового стресса у плода.

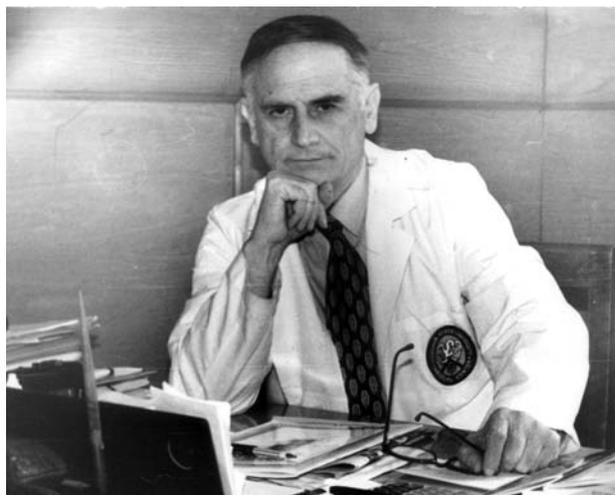
Изучение в условиях клиники содержания α -, β -, γ -эндорфинов в пуповинной крови плода при различных по тяжести и характеру клинических формах гипоксии позволили П.Я. Кинтрая впервые установить возможность существования эндогенной опиоидной депрессии плода во время патологических родов.

На основании экспериментальных и клинических исследований профессор П.Я. Кинтрая с соавторами предложил совершенно новый, патогенетически обоснованный метод лечения критических состояний плода и новорожденного с применением блокаторов опиатных рецепторов.

Необходимо особо отметить большое теоретическое и практическое значение научных исследований П.Я. Кинтрая с соавторами по проблеме «плод и боль» – изучение механизмов саморегуляции болевой чувствительности плода путем исследования эндогенных лигандов опиатных рецепторов ЦНС. Впервые поставлен вопрос о существовании патологической аутогипернатации плода, возникающей в процессе родов при остром стрессе, и возможности его купирования путем применения антагонистов наркотических анальгетиков.

Известно, что и в настоящее время асфиксия плода и новорожденного вместе с родовой травмой по-прежнему остаются ведущими причинами гибели детей в структуре перинатальной смертности. Поэтому значение изыскания эффективных методов лечения гипоксии и родовой травмы плода и новорожденного трудно переоценить. В этом плане совершенно новым направлением является разработка П.Я. Кинтрая метода краниocereбральной гипотермии плода и новорожденного как метода безлекарственной терапии (авторское свидетельство № 34417).

Лечебное значение краниocereбральной гипотермии заключается в снижении окислительных процессов, меньшей потребности в кислороде, снижении



Палико Ясонович Кинтрая.

Paliko Jasonovich Kintraya.

интенсивности ферментативных процессов, замедлении развития ацидоза, снижении скорости кровотока и др. Гипотермия способствует уменьшению объема мозга, улучшению оттока ликвора, микроциркуляции, что приводит затем к восстановлению функции сосудодвигательного и дыхательного центра. Большую ценность гипотермия имеет при лечении гипоксии и постгипоксического отека мозга.

Много лет профессор П.Я. Кинтрая с учениками занимался вопросами влияния различных стрессовых ситуаций – природных (стихийные бедствия, землетрясения, наводнения) и социальных (войны, безработица и т.д.) на репродуктивное здоровье и психоэмоциональный статус беременных. Данный вопрос изучен на беженцах из Абхазии и Южной Осетии; вместе с армянскими коллегами – на примере землетрясения в Спитаке; с американскими коллегами – на примере урагана в Луизиане (США). Установлен так называемый феномен «стресс ожидания» или посттравматического стрессового расстройства (англ. – Post Traumatic Stress Disorder), который отрицательно влияет на течение беременности и родов, вызывает их патологическое течение, самопроизвольные аборт, преждевременные роды, увеличивает оперативные вмешательства, мертворождаемость; влияет на психоэмоциональный статус новорожденных, резко увеличивая нервно-рефлекторную возбудимость. Доказано, что показатель феномена «стресс ожидания» в Грузии намного выше, чем в США (80% против 52%), а процесс реабилитации в США намного выше.

Цикл работ профессора П.Я. Кинтрая и его учеников посвящен вопросам влияния факторов внешней среды на организм матери и плода. Клинико-эпидемиологические и экспериментальные исследования позволили установить несомненную связь между повышенным уровнем патологических отклонений детородной функции у работниц промышленного и сельскохозяйственного производства и условиями их труда; при

этом клинические исследования направлены главным образом на изучение особенности течения беременности, патологических состояний плода и новорожденного. Результаты исследований показали, что у беременных, находящихся в контакте с химическими веществами, показатели иммуноглобулинов и интерфероновой реакции лейкоцитов характерны не только для преждевременных родов, но и для нормального течения беременности. Происходит снижение интерфероновой реакции лейкоцитов как у матери, так и у плода, зависящее от длительности стажа работы. Это обстоятельство использовалось для прогнозирования течения беременности, основанного на диагностике иммунологического статуса работниц, имеющих контакт с химическим производством.

В 1980 г. П.Я. Кинтрая был избран председателем, а с 2003 г. – Президентом ассоциации акушеров, гинекологов и перинатологов Грузии. Под его руководством НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии имени К.В. Чачава и Ассоциация акушеров, гинекологов и перинатологов Грузии заслужили всемирное признание. Он является инициатором научного сотрудничества Ассоциаций акушеров-гинекологов Южного Кавказа (Азербайджан, Армения, Грузия) для разработки единого подхода к общим региональным проблемам в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Материалы международных съездов акушеров и гинекологов Южного Кавказа опубликованы в журнале *Georgian Medical News*.

По инициативе П.Я. Кинтрая заключены долгосрочные договоры с Токийским университетом Японии, Саутгемптонским университетом Англии, Гейдельбергским университетом Германии, акушерско-гинекологической кафедрой Института усовершенствования врачей Будапешта (Венгрия). Итоги многолетних научных исследований, проведенных с зарубежными коллегами, были представлены на итоговых международных конференциях. В 1980-2003 гг. изданы сборники научных трудов 23 международных конференций, проведенных в Грузии, Венгрии и Японии.

Признанием значимости этих работ является избрание П.Я. Кинтрая почетным членом общества акушеров-гинекологов Венгерской Народной Республики в 1985 г.

Сведения об авторе:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, вице-президент Российской ассоциации акушеров-гинекологов, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the author:

Makatsariya Alexander Davidovich – MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-President of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists, Head of Department of Obstetrics and Gynecology № 2, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru.

В течение многих лет профессор П.Я. Кинтрая был председателем сертификационно-аттестационной комиссии по акушерству и гинекологии МЗ Грузии, председателем Ученого Совета Тбилисского государственного медицинского института.

Плодотворной была деятельность П.Я. Кинтрая на посту главного акушера-гинеколога МЗ Грузии. В течение 20 лет им изменены подходы к ведению тяжелой акушерско-гинекологической патологии, создана система правильной организации неотложной помощи в республике, что привело к снижению материнской смертности в 3,5 раза.

Нельзя не отметить педагогический талант профессора П.Я. Кинтрая. Он вырастил целую плеяду акушеров-гинекологов. Был их учителем не только с точки зрения овладения научно-практическими навыками, он был и остается их духовным наставником. П.Я. Кинтрая опубликовал более 200 научных работ, в том числе 14 изобретений. Под его руководством защищено 42 кандидатских и 15 докторских диссертаций.

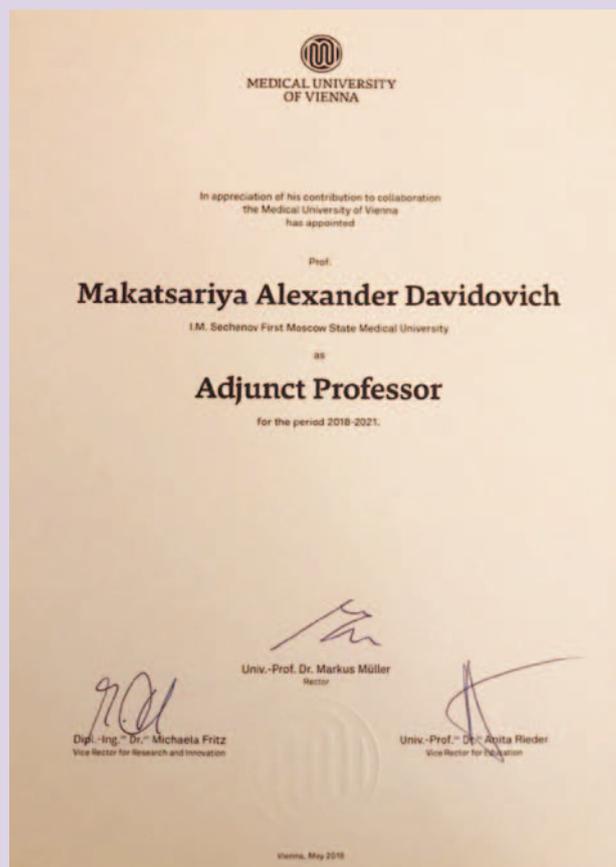
Деятельность профессора П.Я. Кинтрая не осталась незамеченной. В 1983 г. профессору П.Я. Кинтрая присвоено звание «Заслуженный деятель науки» Грузии. За цикл работ, посвященных септическим осложнениям в акушерстве и гинекологии, присуждено звание «Лауреата Государственной премии» Грузии. В 1988 г. он избран членом Европейской Ассоциации акушеров-гинекологов, в 1998 г. – иностранным членом Американского колледжа акушеров-гинекологов, в 2002 г. – академиком Российской академии естественных наук. Профессор П.Я. Кинтрая неоднократно избирался членом президиума правления общества акушеров-гинекологов СССР, членом консультативного Совета по акушерству и гинекологии МЗ СССР и проблемной комиссии АМН СССР по акушерству и гинекологии.

В настоящее время профессор П.Я. Кинтрая продолжает научную и педагогическую работу, проводит интересные конференции, научно-практические съезды. Желаем патриарху акушеров и гинекологов Грузии здоровья, долголетия, благополучия в семье и успехов в деле подготовки научно-педагогических и врачебных кадров.

В мае 2018 года Ученый совет Венского Университета в знак признания научных работ, заслуг и многолетнего успешного сотрудничества избрал члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии Сеченовского университета, Александра Давидовича Макацария почетным профессором Венского Университета.



Ректор Венского Университета профессор Маркус Мюллер и профессор А.Д. Макацария (справа).



Грамота.