

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначена для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



«Акушерство, гинекология и репродукция» – рецензируемый журнал для акушеров, гинекологов и других экспертов в области женского здоровья. Основная цель журнала – публиковать высококачественные оригинальные статьи, научные обзоры, клинические случаи и лекции по всем аспектам здоровья женщин. Наши приоритеты фокусируются на научной и информационной поддержке членов «профессионального сообщества» в их стремлении к новым идеям в исследованиях в сфере акушерства и гинекологии. Также журнал участвует в непрерывном медицинском образовании (НМО) практикующих врачей, специализирующихся в различных областях женского здоровья, включая акушерство, гинекологию, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Редакция проводит политику полного соблюдения международных принципов этики научных публикаций. Все поданные в редакцию материалы в обязательном порядке проходят двойное слепое рецензирование.

Включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)

Включен в международные научные базы данных EBSCO, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, ROAD, Open Archives, OpenAIRE, LENS.ORG, AcademicKeys, Research Bible, Research4life

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций
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

Тираж 10 000 экз.

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках

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



Материалы доступны под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А.Д. Макацария

(Москва, Россия), д.м.н., проф., член-корр. РАН,
ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет)

Заместители главного редактора

В.О. Бицадзе (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

И.А. Салов (Саратов, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Р.А. Абрамян (Ереван, Армения), д.м.н., проф., член-корр. НАН РА, Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии; Ереванский ГМУ им. М. Гераци

Л.А. Агаркова (Томск, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ФГБНУ Томский НИИЦ «НИИ АГиП»

Э.К. Айламазян (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., проф., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

М.Д. Андреева (Краснодар, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ

А. Антсаклис (Афины, Греция), проф., Университет акушерства и гинекологии

Ц. Ау (Вена, Австрия), проф., Венский Многопрофильный Онкологический Центр, Венский Университет

Л.А. Ашрафян (Москва, Россия), д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, ФГБУ «РНИЦР» МЗ РФ

В.В. Береговых (Москва, Россия), д.т.н., проф., академик РАН, НИИ фармации

А.К. Блбулян (Ереван, Армения), д.м.н., Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии

И. Бликштейн (Реховот, Израиль), проф., Медицинский центр Каплан

Б. Бреннер (Хайфа, Израиль), проф., Институт гематологии и трансплантации костного мозга медицинского центра «Рамбам»

А.И. Гус (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

К. Дадак (Вена, Австрия), проф., Медицинский Университет Вены

Д.К. Ди Ренцо (Италия, Перуджа), проф., Университет Перуджи; директор Центра репродуктивной и перинатальной медицины

Ю.З. Доброхотова (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

З.М. Дубоссарская (Днепропетровск, Украина), д.м.н., проф., Днепропетровская ГМА

Й.В. Дуденхаузен (Берлин, Германия), проф., Университетский медицинский комплекс Шарите

И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

М.С. Зайнулина (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ; СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева»

Д.Л. Капанадзе (Тбилиси, Грузия), к.м.н., Центр патологии беременности и гемостаза

Н.П. Кинтраи (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф., Тбилисский ГМУ; АО «Клиника Чачава»

П.Я. Кинтраи (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф., АО «Клиника Чачава»

А. Курьяк (Хорватия), д.м.н., проф., Школа Яна Доналда

С.А. Леваков (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»

В.И. Линников (Одесса, Украина), д.м.н., проф., медико-генетический центр «ГерМедТех»

А.И. Малышкина (Иваново, Россия), д.м.н., проф., ФГБУ «ИВНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ

Л.М. Мальцева (Казань, Россия), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, Казанская ГМА

И.О. Маринкин (Новосибирск, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ

В.Н. Николенько (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

И.В. Понкин (Москва, Россия), д.юр.н., проф., ФГБОУ ВО «РАНХиГС»; ФГБОУ ВО «МГЮА им. О.Е. Кутафина»

Ч.Н. Пурандаре (Мумбаи, Индия), проф., Госпиталь св. Елизаветы, Валкешвар и БСЕС госпиталь Мумбаи

А.Т. Сафаров (Самарканд, Узбекистан), к.м.н., Самаркандский ГМУ

М.И. Секачева (Россия, Москва), д.м.н., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

В.Н. Серов (Москва, Россия), д.м.н., проф., академик РАН, почетный академик АН БР, заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Л.Г. Сичинава (Москва, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

А.Г. Солопова (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

М. Станоевич (Загреб, Хорватия), д.м.н., проф., Медицинский университет Загреб

А.Н. Стрижаков (Москва, Россия), д.м.н., проф., академик РАН, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

С.Н. Султанов (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

Ю.Ю. Табакман (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

Т.Ф. Татарчук (Киев, Украина), д.м.н., проф., член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» НАМН Украины

А.М. Торчинов (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Д.Ю. Унигадзе (Батуми, Грузия), д.м.н., проф., Центр здоровья «Медина»

Д.Х. Хизроева (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

А.Г. Хомасуридзе (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф., академик НАН Грузии, Институт репродуктологии им. И. Жордания

В.Б. Цхай (Красноярск, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Ф.А. Червенок (Нью-Йорк, США), проф., Нью-Йоркский пресвитерианский госпиталь, Вейл Медикал Колледж Корнелльского Университета

О.В. Шарапова (Москва, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ГБУЗ «ГКБ № 64 ДЗМ»

А.Н. Шкода (Москва, Россия), д.м.н., проф., ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

С. Шульман (Гамильтон, Канада), проф., Университет МакМастер, Госпиталь Гамильтона, Канада; Каролинский Институт, Стокгольм, Швеция

И. Эпалами (Сорбонна, Франция), проф., Медицинский Университет Сорбонны; Университетский Госпиталь Тенон

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская
Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова
Выпускающий редактор – М.Ю. Андрианова
Менеджер по рекламе – Ю.Д. Володина

Дизайнер – Е.В. Шибкова
Корректор – Н.И. Кононова
Интернет версия – В.Н. Костров,
Т.А. Дорошенко

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

"Obstetrics, Gynecology and Reproduction" ("Akušerstvo, ginekologija i reprodukcija") is a peer-reviewed journal for obstetricians, gynecologists and other experts in the area of women's health. The main goal of the journal is to publish high-quality original articles, scientific reviews, case studies, and lectures in all areas of women's health. Our priorities focus on scientific and information support for members of the "professional community" in their pursuit of new ideas in the obstetrics and gynecology research. In addition, the journal proudly contributes to the continuing medical education (CME) of practitioners who specialize in various areas of women's health including obstetrics, gynecology, in vitro fertilization (IVF) and assisted reproductive technology (ART). As an open-access journal, "Obstetrics, Gynecology and Reproduction" ("Akušerstvo, ginekologija i reprodukcija") is available in the Russian Federation and around the world. The editorial board includes 9 internationally known scientists, 5 full members of the Russian Academy of Sciences (RAS), and 4 corresponding members of the RAS. The editorial board promotes the policy of full compliance with the principles of international scientific publishing ethics. All submitted materials undergo a compulsory double-blind peer reviewing process.

The journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI)

The journal is reviewed by Russian Institute of Scientific and Technical Information of Russian Science Academy; The journal is included in academic databases: EBSCO, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, ROAD, Open Archives, OpenAIRE, LENS.ORG, AcademicKeys, Research Bible, Research4life

Specialized title for experts of public health services.

10 000 copies

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roscomnadzor)

The certificate on registration
ПН № ФГ77-39270

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

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



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

EDITORIAL BOARD

Chief Editor

A.D. Makatsariya

(Moscow, Russia), d.m.s., Prof.,
Corresponding Member of RAS, Sechenov University

Deputy Chief Editors

V.O. Bitsadze (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

I.A. Salov (Saratov, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF,
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Health Ministry of RF

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

R.A. Abramyan (Yerevan, Armenia), d.m.s., Prof., Corresponding Member of NAS of RA, Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology; M. Heratsi Yerevan State Medical University

L.A. Agarkova (Tomsk, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

E.K. Ailamazyan (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Honored Scientist of RF, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of RF

M.D. Andreeva (Krasnodar, Russia), d.m.s., Prof., Kuban State Medical University, Health Ministry of RF

A. Antsaklis (Athens, Greece), Prof., University of Obstetrics and Gynecology

L.A. Ashrafiyan (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Corresponding Member of RAS, Honored Doctor of RF, Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Health Ministry of RF

C. Ay (Vienna, Austria), MD, PhD, Prof., Comprehensive Cancer Center Vienna, Medical University of Vienna

V.V. Beregovikh (Moscow, Russia), d.t.s., Prof., Academician of RAS, Research Institute of Pharmacy

A.K. Bibulyan (Yerevan, Armenia), d.m.s., Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology

I. Blikshtein (Rehovot, Israel), Prof., Kaplan Medical Center

B. Brenner (Haifa, Israel), Prof., Institute of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center

F.A. Chervenak (New York, USA), MD, Prof., New York Presbyterian Hospital, Weill Medical College of Cornell University

Ch. Dadak (Vienna, Austria), Prof., Vienna Medical University

G.C. Di Renzo (Italy, Perugia), Prof., University of Perugia; Reproductive and Perinatal Medicine Center

Yu.E. Dobrokhotova (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of RF

Z.M. Dubossarskaya (Dnepropetrovsk, Ukraine), d.m.s., Prof., Dnepropetrovsk State Medical Academy

J.W. Dudenhausen (Berlin, Germany), Prof., University Medical Complex Charité

I. Elalamy (Sorbonne, France), MD, PhD, Prof., Sorbonne Medical University; University Hospital Tenon

A.I. Gus (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of RF

D.L. Kapanadze (Tbilisi, Georgia), PhD, Center for Pathology of Pregnancy and Hemostasis

J.Kh. Khizroeva (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

A.G. Khomasuridze (Tbilisi, Georgia), d.m.s., Prof., Academician of NAS of Georgia, I. Zhordania Institute of Human Reproduction

N.P. Kintraia (Tbilisi, Georgia), Prof., Tbilisi State Medical University; Chachava Clinic JSK

P.Ya. Kintraia (Tbilisi, Georgia), Prof., Chachava Clinic JSK

A. Kuryak (Croatia), Prof., Yan Donald School

S.A. Levakov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Federal Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia

V.I. Linnikov (Odessa, Ukraine), d.m.s., Prof., «GerMedTech» Medical and Genetics Center

A.I. Malyshkina (Ivanovo, Russia), d.m.s., Prof., V.N. Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Health Ministry of RF

L.I. Maltseva (Kazan, Russia), d.m.s., Prof., Honored Scientist of RF, Kazan State Medical Academy

I.O. Marinkin (Novosibirsk, Russia), d.m.s., Prof., Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of RF

V.N. Nikolenko (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

I.V. Ponkin (Moscow, Russia), d.j.s., Prof., Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; O.E. Kutafin Moscow State Law University

Ch.N. Purandare (Mumbai, India), Prof., St. Elizabeth Hospital, Walkeshwar and BSES Hospital Mumbai

A.T. Safarov (Samarkand, Uzbekistan), PhD, Samarkand State Medical Institute

S. Schulman (Hamilton, Canada), MD, PhD, FRCP(C), Prof., McMaster University, Hamilton General Hospital, Canada; Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

V.N. Serov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Honorary Academician of AS of RB, Honored Scientist of RF, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of RF

M.I. Sekacheva (Moscow, Russia), d.m.s., Sechenov University

O.V. Sharapova (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, City Clinical Hospital № 64, Moscow Healthcare Department

A.S. Shkoda (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department

L.G. Sichinava (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of RF

A.G. Solopova (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

M. Stanoevich (Zagreb, Croatia), d.m.s., Prof., Medical University of Zagreb

A.N. Strizhakov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Sechenov University

S.N. Sultanov (Tashkent, Uzbekistan), d.m.s., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology

Yu.Yu. Tabakman (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

T.F. Tatarchuk (Kiev, Ukraine), d.m.s., Prof., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

A.M. Torchinov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Health Ministry of RF

V.B. Tshkay (Krasnoyarsk, Russia), d.m.s., Prof., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Health Ministry of RF

D.Y. Ungiadze (Batumi, Georgia), d.m.s., Prof., Medina Medical Center

M.S. Zainulina (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of RF; V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6

I.E. Zazerskaya (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., V.A. Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of RF

Project-manager – E.V. Digevskaaya
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – M.Yu. Andrianova
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov,
T.A. Doroshenko

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

Editors office address:
125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
www.gynecology.su

Содержание:

Новости

187

Оригинальные статьи

Гарашова М.А., Алиева Э.М.

Диагностическая значимость гормональных, биохимических и эхографических методов исследования при раке эндометрия в постменопаузальном периоде

189

Нариманова Г.В., Шахвердиева И.Д., Керимова И.А., Джафарова Г.А.

Антимикробные пептиды в патологии беременных, зараженных TORCH-инфекциями

197

Ольховский И.А., Гарбер Ю.Г., Горбенко А.С., Столяр М.А., Миллер О.М.,

Костина Е.С., Комаровский Ю.Ю., Потылицина В.В.

ЈAK2V617F-позитивный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных

204

Подгорная А.В., Махмудходжаев А.Ш.

Биоценоз влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне лечения рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b

211

Научные обзоры

Баяндурян Э.А., Самбутова Н.В., Аничкова Е.В., Шкода А.С., Бицадзе В.О.

Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных

217

Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х.

Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг.

227

Клинический случай

Линников В.И.

Целесообразность выявления антифосфолипидных антител и генетических мутаций системы гемостаза при неудачах экстракорпорального оплодотворения

240

Лекция

Элалами И.

Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска

245

Рецензия

Макацария А.Д.

Рецензия на книгу Ребекки Фетт «Все начинается с яйцеклетки»

255

Из истории

Кирюшкина Д.А.

Обзор по истории синдрома поликистозных яичников

261

События

Визит зарубежных ученых в Сеченовский Университет

265

Награждение А.Д. Макацария

268

Contents:

News	187
-------------	-----

Original articles

Garashova M.A., Alieva E.M. Diagnostic significance of hormonal, biochemical and echographic methods in postmenopausal women with endometrial cancer	189
Narimanova G.V., Shakhverdieva I.D., Kerimova I.A., Jafarova G.A. Antimicrobial peptides in pregnant women with TORCH infections	197
Olkhovskiy I.A., Garber J.G., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Miller O.M., Kostina E.S., Komarovskiy Yu.Yu., Potilitsina V.V. JAK2V617F-positive clonal hemopoiesis of indeterminate potential in pregnant women	204
Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh. Vaginal biocenosis in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis after treatment with recombinant human interferon alpha-2b	211

Review articles

Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., Shkoda A.S., Bitsadze V.O. Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women	217
Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018	227

Clinical case

Linnikov V.I. Significance of detecting antiphospholipid antibodies and genetic mutations of hemostasis for in vitro fertilization: a clinical case	240
---	-----

Lecture

Elalamy I. Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors	245
---	-----

Book review

Makatsariya A.D. Book review: "It Starts with the Egg" by Rebecca Fett	255
--	-----

From history

Kiryushkina D.A. From the history of polycystic ovary syndrome	261
--	-----

Events

International delegation of scientists visiting the Sechenov University	265
Rewarding A.D. Makatsaria	268

Врачи рассказали, как защититься от преэклампсии

Преэклампсия – это осложнения во время беременности, вызывающее скачки артериального давления и появление белка в моче. По статистике с ней сталкиваются до 6 % всех будущих матерей. Будущие мамы, которые употребляют содержащие большое количество волокон продукты питания, реже рискуют столкнуться с преэклампсией.

К такому выводу пришли исследователи из Австралии. Кишечные бактерии при расщеплении диетических волокон из фруктов и овощей производят нутриенты – короткоцепочечные жирные ки-

слоты. Исследование показало, что будущие мамы с низким уровнем этих жирных кислот в кровотоке чаще сталкиваются с опасными скачками артериального давления.

Хотя наука до сих пор не знает точных причин развития преэклампсии, есть твердая уверенность в том, что она является следствием нарушений иммунной системы. Короткоцепочечные жирные кислоты оказывают противовоспалительное воздействие, которое помогает регулировать иммунитет. Именно поэтому авторы исследования призыва-

ют будущих мам есть свежую пищу, а не разного рода переработанные продукты питания. В рацион беременных должны входить преимущественно растительные продукты. При этом не следует превышать количество калорий в рационе, и совет «питаться за двоих» выполнять не следует.

В целом, исследование показало, что кишечные бактерии матери и ее питание являются критически важными для здоровой беременности.

По материалам Med2.ru

В США родился ребенок после пересадки матки от умершего донора

Американка смогла родить ребенка благодаря трансплантации матки от умершего донора. Пациентка в возрасте около 30 лет стала одной из трех участниц исследования, которым была успешно проведена пересадка данного органа; всего в исследовании участвуют 10 женщин. Этот ребенок стал вторым, рожденным благодаря трансплантации матки от умершего донора. Первый ребенок родился в Бразилии в конце прошлого года.

Ученые подчеркивают: важно помнить о том, что это пока все еще эксперимент; однако совершенствование методики открывает большие перспективы перед женщинами, родившими без матки. Согласно статистическим данным, примерно одна из 5000 женщин рождается без матки. Пересадка органа от умершего донора осуществляется на всю жизнь и делает возможным вынашивание одной или двух беременностей.

До настоящего времени были известны благоприятные исходы только трансплантации матки от живого донора (от родственниц пациенток). Первый ребенок после пересадки матки родился в Швеции в 2013 г. Всего было проведено 39 подобных операций, успешным родоразрешением завершились 11 случаев.

По материалам Remedium.ru

Ученые придумали, как отложить приход менопаузы

Менопауза зачастую сопровождается приливами, нарушением сна, болями в суставах, повышенной усталостью, тревожностью, колебаниями настроения, сухостью влагалища, снижением либидо и даже потерей волос. Стало известно, что 10 британок пережили уникальную операцию, способную отложить наступление менопаузы на срок до 20 лет. Операция также показана женщинам в постменопаузе, страдающим от проблем с сердцем и остеопороза.

Процедура назначается в основном женщинам до 40 лет. Ее проводит компания ProFam. Схема действий такова: делается маленький разрез (это лапароскопическая операция), через него удаляется небольшая часть яичника, разрезается и замораживается. Когда приходит менопауза, замороженные ткани можно внедрить обратно. Это позволит восполнить нехватку половых гормонов и затормозить развитие менопаузы на какое-то время – это зависит от возраста, в котором проводится операция по извлечению и внедрению ткани. Например, ткань, забранная в 25 лет, может отложить приход менопаузы на срок в 20 лет, а забранная в 40 лет – только на 5 лет.

По материалам Meddaily.ru

Преждевременное половое созревание возникает из-за косметики?

Отдельные консерванты и отдушки в кремах или декоративной косметике могут повлиять на развитие ребенка еще на эмбриональной стадии. Если женщина во время беременности использует косметику для тела с определенными компонентами, это, согласно результатам исследования, может повлиять на более раннее начало пубертатного периода у ее ребенка.

Команда под руководством Ким Харли из Калифорнийского университета (Беркли, США) в ходе масштабного исследования установила взаимосвязь между такими веществами, как диэтилфталат и триклозан и более ранним половым созреванием у девочек. Более раннее наступление пубертатного периода ведет не только к вероятности появления проблем психического характера, но и повышает риск рака груди и яичников. Под подозрением оказались такие содержащиеся в косметических средствах консерванты, как парабены, фталаты и фенолы.

В ходе продолжительного исследования команда ученых изучала последствия применения прежде всего диэтилфталата и триклозана – с этими веществами связывают гормональные

изменения в организме женщин. Если триклозан обнаруживался в моче матери, у дочери значительно раньше (максимально – на 5 мес) начиналась менструация. Если в моче фиксировалась повышенная концентрация моноэтилфталата, у девочек обнаруживалось более раннее (на 6 мес) появление лобковых волос.

Ученые брали пробы мочи и у 338 участвовавших в проекте детей. Чем выше была концентрация парабенов в моче, тем быстрее у 179 девочек происходило развитие молочных желез и наступала менструация. У мальчиков, выяснили ученые, повышенная концентрация этого вещества приводит к более раннему созреванию половых органов.

По словам авторов исследования, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы окончательно доказать выявленную взаимосвязь, исключить факторы внешнего влияния и более точно описать механизмы.

По материалам Human Reproduction

Дети женщин с диабетом чаще появляются на свет мертворожденными

Вероятность появления на свет мертворожденного ребенка у женщины с диабетом более чем в 4 раза выше, чем у женщин без диабета; об этом говорят данные, полученные учеными.

Специалисты из Университета Глазго (Шотландия) проанализировали медицинские карты почти 4000 женщин, болеющих диабетом, и заключили: с наличием диабета у беременных связан более высокий риск мертворождения. В частности, они установили следующую корреляцию: у беременных с диабетом 1-го типа вероятность мертворождения

выше более чем в 3 раза; у женщин с диабетом 2-го типа – выше как минимум в 4 раза.

По мнению ученых, основными факторами, повышающими риск мертворождения, являются высокий уровень сахара в крови у женщин-диабетиков, а также значительный индекс массы тела. Их расчеты свидетельствуют: показатели мертворождения составляют 16,1 на 1000 рождений у женщин с диабетом 1-го типа и 22,9 на 1000 рождений при диабете 2-го типа по сравнению с 4,9 на 1000 рождений в общей популяции.

Авторы исследования отметили, что у большинства женщин с диабетом наблюдается здоровая беременность, и дети рождаются также вполне здоровыми. Тем не менее женщины, страдающие диабетом, должны помнить о том, с какими рисками может быть сопряжено их заболевание в том случае, когда они хотят стать матерями. В период беременности крайне важно контролировать уровень сахара в крови, подчеркивают специалисты.

По материалам Medikforum.ru

Оптимальным возрастом для деторождения является период от 20 до 35 лет

Специалисты британского Королевского колледжа акушерства и гинекологии высказались о том, что рождение детей женщинами в зрелом возрасте сопряжено с определенными рисками для потомства. По словам специалистов, «чем старше будущая мать, тем выше вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна или выкидыша».

Исследователи констатировали, что оптимальным возрастом для деторождения является период от 20 до 35 лет. Они отметили, что уже после 30 лет в женском организме уменьшается выработка яйцеклеток, что снижает фертильные способности и вероятность стать матерью. Ближе к 40 годам женщины, стремящиеся забеременеть и родить, имеют более высокую вероятность развития гестационного диабета и других осложнений во время беременности, провоцирующих проблемы со здоровьем как у них самих, так и у детей.

Также ученые сообщили, что с возрастом у женщин увеличивается вероятность многоплодной беременности и рождения близнецов, включая тройни.

Медики отмечают, что женщинам, которые хотят забеременеть и родить после 35 лет, необходимо тщательно контролировать свой образ жизни. Чем выше потенциал здоровья в этом возрасте, тем выше шансы на удачную беременность и рождение здорового малыша, резюмируют эксперты.

В Великобритании сегодня среднестатистический возраст деторождения составляет 30 лет, эта цифра растет с 1975 г. При этом по данным Офиса национальной статистики Англии и Уэльса, в стране повышается рождаемость среди женщин старше 40 лет: среди британок дамы старше 40 рожают детей чаще, чем девушки моложе 20 лет.

По материалам Medikforum.ru

FDA одобрило препарат для предотвращения преждевременных родов

Американское управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств (англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило препарат гидроксипрогестерона капроат (англ. Hydroxyprogesterone caproate, НРС) компании Аспен, применяемый у беременных для предотвращения преждевременных родов. НРС – аналог гормона желтого тела (прогестерона). Будучи эфиром гидроксипрогестерона, НРС медленнее прогестерона метаболизируется, оказывает более продолжительное действие: после однократного внутримышечного введения масляного раствора его действие

продолжается от 7 до 14 дней. По биологическим свойствам сходен с прогестероном.

Ранее официальный представитель компании Аспен, работающей более чем в 50 странах, заявил, что в компании рассматривают рынок США как представляющий таргетные возможности роста для нишевых препаратов в сегменте женского здоровья. Аспен будет производить НРС и продавать его партнерской компании для маркетинга и дистрибуции в США, где у этого производителя нет представительства.

По материалам агентства Reuters

Опасное осложнение беременности оказалось связано с генами

Плацентарный отросток – состояние, при котором плацента ненормально прикреплена к матке. Это приводит к задержке изгнания плаценты, что требует ручного и даже хирургического удаления. Как показали исследования, развитие данного отклонения связано с генами.

Ученые из Университета Цинциннати (США) говорят о генетической мутации,

которая препятствует образованию одного типа белых кровяных клеток (NK-клеток). Эти клетки борются с инфекциями и раком. Было установлено: у мышей с мутацией в гене *Gab3* в матке NK-клетки не работали должным образом. А их задачей было «отключение» процесса присоединения эмбриона к тканям внутренней матки.

В норме данный процесс должен «отключаться» примерно на 20-й неделе беременности. Если этого не происходит, развивается плацентарный отросток. Ученым предстоит подтвердить выявленную связь на примере женщин.

По материалам Meddaily.ru



Диагностическая значимость гормональных, биохимических и эхографических методов исследования при раке эндометрия в постменопаузальном периоде

М.А. Гарашова, Э.М. Алиева

Азербайджанский медицинский университет;
Азербайджан, AZ 1078 Баку, ул. Братьев Мардановых, д. 100

Для контактов: Мина Ариф Гарашова, e-mail: minagarashova5@gmail.com

Резюме

Цель исследования: определить информативность гормональных, биохимических, эхографических методов исследования в диагностике рака эндометрия (РЭ).

Материалы и методы. Обследовано 50 пациенток с РЭ в постменопаузе с различной стадией распространенности опухолевого процесса (средний возраст – $62,4 \pm 1,0$ лет) и 20 практически здоровых женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст – $68,0 \pm 0,7$ лет). Всем женщинам были проведены гормональные, биохимические и эхографические исследования.

Результаты. Изучение степени распространенности опухолевого процесса установило, что 68 % пациенток имели I стадию РЭ, 30 % – II и 2 % – III стадию, соответственно. В анамнезе больных была выявлена высокая частота искусственного прерывания беременности (46,8 %) и родов (70 %); частота бесплодия составила 14,9 % ($n = 7$). Обнаружено статистически значимое уменьшение соотношения лютеинизирующий/фолликулостимулирующий гормон ($0,69 \pm 0,09$), повышение уровней пролактина ($467,3 \pm 35,1$ нг/мл), дегидроэпиандростерон-сульфата ($92,9 \pm 14,4$ пг/мл), эстрона ($101,60 \pm 6,29$ нг/мл), прогестерона ($1,90 \pm 0,52$ нг/мл), а также снижение содержания эстрадиола ($17,4 \pm 3,4$ пг/мл) и общего тестостерона ($0,50 \pm 0,02$ нг/мл) по сравнению с аналогичными показателями у женщин с неосложненным течением постменопаузального периода (контрольная группа). По данным эхографических исследований у больных РЭ установлено патологическое увеличение толщины эндометрия ($24,9 \pm 2,7$ мм) на фоне увеличения размеров матки и яичников, а биохимические параметры не отличались от таковых у практически здоровых женщин в постменопаузе.

Заключение. У больных старшей возрастной группы с увеличенным индексом массы тела определен высокий риск РЭ. Изучение уровней гормонов подтвердило их важное диагностическое и прогностическое значение при РЭ. Трансвагинальное ультразвуковое исследование является значимым для оценки инвазии в миометрий в диагностике РЭ.

Ключевые слова: постменопаузальный период, рак эндометрия, эндометрий, индекс массы тела, гиперэстрогения, эхография

Статья поступила: 21.04.2019; в доработанном виде: 30.05.2019; принята к печати: 05.08.2019.

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: Гарашова М.А., Алиева Э.М. Диагностическая значимость гормональных, биохимических и эхографических методов исследования при раке эндометрия в постменопаузальном периоде. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):189–196. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.189-196.

Diagnostic significance of hormonal, biochemical and echographic methods in postmenopausal women with endometrial cancer

Mina A. Garashova, Elmira M. Alieva

Azerbaijan Medical University; 100 Brat'yev Mardanov'ykh St., Baku AZ 1078, Azerbaijan

Corresponding author: Mina A. Garashova, e-mail: minagarashova5@gmail.com

Abstract

Aim: to evaluate the significance of hormonal, biochemical, and echographic methods in the diagnosis of endometrial cancer.

Materials and methods. Fifty patients (aged 62.4 ± 1.0) with endometrial cancer of varying severity and 20 practically healthy postmenopausal women (aged 68.0 ± 0.7) were examined. All patients underwent hormonal, biochemical, and echographic examinations.

Results. At the period of this study, 68 % of patients had stage I cancer, 30 % had stage II, and 2 % – stage III endometrial cancer. In the medical history of examined patients, the incidence of abortion was 46.8 %, the rate of childbirth – 70.0 %, the infertility rate – 14.9 % ($n = 7$). A statistically significant decrease in the luteinizing/follicle-stimulating hormone ratio (0.69 ± 0.09), an increase in the levels of prolactin (467.3 ± 35.1 ng/ml), dehydroepiandrosterone-sulfate (92.9 ± 14.4 pg/ml), estrone (101.60 ± 6.29 ng/ml), progesterone (1.90 ± 0.52 ng/ml), as well as a decrease in estradiol (17.4 ± 3.4 pg/ml) and total testosterone (0.50 ± 0.02 ng/ml) in comparison with the practically healthy postmenopausal women (control group) were found. According to the echographic examination, a pathological increase in the endometrium thickness (24.9 ± 2.7 mm) was detected against the background of uterus and ovaries enlargement. The biochemical parameters in patients with endometrial cancer in the postmenopausal period were within the normal range.

Conclusion. The risk of endometrial cancer is high in elderly women with an increased body mass index. Evaluating of their hormone levels is of diagnostic and prognostic importance in endometrial cancer. Transvaginal sonography is an accurate diagnostic method for assessing the tumor invasion into the myometrium of patients with endometrial cancer.

Key words: postmenopausal period, endometrial cancer, endometrium, body mass index, hyperestrogenism, echography

Received: 21.04.2019; **in the revised form:** 30.05.2019; **accepted:** 05.08.2019.

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: Garashova M.A., Alieva E.M. Diagnostic significance of hormonal, biochemical and echographic methods in postmenopausal women with endometrial cancer. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):189–196. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.189-196.

Введение / Introduction

Одной из важных проблем современной онкогинекологии является ранняя диагностика опухолей репродуктивной системы. Имеются многочисленные скрининговые программы, целью которых является ранняя диагностика опухолей гениталий в различные периоды жизни женского организма [1, 2].

Особого внимания заслуживает изучение уровней гормонов и их метаболитов в крови женщин разных

возрастных групп с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) и раком эндометрия (РЭ). Предполагается, что именно повышенная гормональная стимуляция является одной из основных причин развития опухолевых процессов тела матки.

Диагностика ГПЭ и РЭ основывается на клинической симптоматике, данных ультразвукового исследования (УЗИ), гистероскопии, морфологического исследования соскоба эндометрия, а также на резуль-

татах магнитно-резонансной томографии. На основании клинических исследований установлено, что гиперплазия эндометрия в 41,9 % случаев проявляется кровянистыми выделениями, в 34,3 % – мажущими кровянистыми выделениями, в 23,8 % – нерегулярными обильными длительными менструациями [3–5].

Основными ультразвуковыми показателями патологии эндометрия в постменопаузе являются: утолщение эндометрия более 5 мм при наличии длительного постменопаузального периода; при нормальных показателях толщины эндометрия (3–12 мм) – наличие в полости матки гипо- и анэхогенных структур различных размеров; наличие в полости матки гиперэхогенных образований с четкими контурами более 3 мм [6, 7].

Информативность УЗИ при диагностике ГПЭ в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах составляет 60 %. Следует отметить, что у 40 % пациенток с признаками ГПЭ по УЗИ данными гистологического исследования диагноз не подтверждается [6, 8].

Наличие у женщин в постменопаузе кровянистых выделений является основанием для применения трансвагинальной ультрасонографии для исключения РЭ. Показатель толщины эндометрия более 5 мм является одним из критериев диагностики РЭ: специфичность показателя толщины эндометрия составляет 61 % [9, 10].

Трансвагинальная ультрасонография в постменопаузальном периоде является методом выбора [11, 12]:

- при наличии кровотечения и кровянистых выделений из половых путей в постменопаузе;
- при необходимости исключения РЭ и интраэпителиальной неоплазии эндометрия;
- при определении толщины эндометрия – М-эхо > 4 мм (ультразвуковое мониторирование);
- как альтернатива биопсии эндометрия при начальных проявлениях кровянистых выделений;
- для диагностики патологии эндометрия в постменопаузе наряду с гистероскопией и биопсией эндометрия;
- в определении толщины эндометрия у женщин с аденомиозом, гиперплазией эндометрия, ожирением как метод предоперационной подготовки.

Исходя из актуальности проблемы, была сформулирована **цель** данного исследования: определить информативность гормональных, биохимических и эхографических методов исследования в диагностике РЭ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное сравнительное исследование 50 больных РЭ различной степени выраженности; средний возраст составил $62,4 \pm 1,0$ (50–83) лет, индекс массы тела (ИМТ) – $32,7 \pm 10$ (23,2–58,0) кг/м², частота бесплодия – 14,9 % (n = 7). Критерии включе-

ния: женщины в постменопаузальном периоде с установленным диагнозом «рак эндометрия». Критерии исключения: женщины с РЭ в репродуктивном и перименопаузальном периодах; женщины с тяжелой экстрагенитальной патологией, в том числе тяжелой патологией печени и почек.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин в постменопаузальном периоде, средний возраст составил $68,0 \pm 0,7$ (46–80) лет.

Всем обследованным женщинам были проведены гормональные, биохимические, эхографические исследования.

Этические аспекты

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Исследование гормонального профиля

При проведении настоящего исследования с целью изучения информативности уровней гормонов у женщин с РЭ в постменопаузальном периоде измеряли содержание фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, эстрогена, эстрадиола, прогестерона, общего тестостерона и дегидроэпандростерон-сульфата (ДГЭА-С) на аппарате для иммуноферментного анализа Cobas E-411 (Roche-Hitachi, Япония).

Исследование биохимических показателей

Биохимическое исследование включало определение значений аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, общего белка, холестерина, креатинина, мочевины, остаточного азота, глюкозы натощак. Измерение биохимических показателей проводили на аппарате Konelab 20 XT (Thermo Scientific, Финляндия).

Ультразвуковое обследование

Всем пациенткам с подозрением на РЭ проводили трансвагинальное УЗИ (ТВУ) ультразвуковым сканером GE Logiq E9 BT11 OB (GE Gold Seal, США) с использованием внутриматочного датчика IC5-9-D. Определяли эхографические показатели матки и яичников, в том числе размеры опухоли и толщину эндометрия.

Статистический анализ

Для анализа полученных результатов с количественными цифровыми данными применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (M), стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения выборки. Для статистической оценки разности между групповыми показателями использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Все вычисления проводили в пакете Excel-2013 (Microsoft, США) и программе SPSS-20 (IBM, США).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Обследование больных позволило выявить, что доля пациенток с I стадией РЭ составила 68 % ($n = 34$); при этом у 42 % ($n = 21$) выявлена IA стадия опухолевого процесса с распространением опухоли в миометрий менее $\frac{1}{2}$ толщины; у 26 % ($n = 13$) больных установлена IB стадия с инвазией опухоли в миометрий более $\frac{1}{2}$ толщины. У 30 % ($n = 15$) больных определена II стадия РЭ с прорастанием опухоли в строму шейки; у 2 % ($n = 1$) – III стадия РЭ с наличием метастазов в тазовых лимфоузлах.

Изучение анамнеза больных РЭ в постменопаузальном периоде позволило установить наличие менархе в $12,2 \pm 0,3$ (11–16) лет. У 86 % ($n = 43$) пациенток отмечались регулярные менструации; у 55,3 % ($n = 26$) в анамнезе было 4 и более беременности; выявлена высокая частота искусственного прерывания беременности (46,8 %) и родов (70 %); частота бесплодия составила 14,9 % ($n = 7$).

Результаты изучения уровня гормонов у больных РЭ в постменопаузе представлены в **таблице 1**. Исследование установило статистически значимое увеличение значений пролактина, ДГЭА-С, эстрона, прогестерона и статистически значимое снижение соотношения ЛГ/ФСГ, а также уровней эстрадиола и общего тестостерона по сравнению с таковыми у женщин из контрольной группы с неосложненным течением постменопаузального периода.

Эхографическое исследование больных РЭ в постменопаузальном периоде (**табл. 2**) определило, что из 50 больных у 34 (68 %) опухолевый процесс выявлялся в пределах тела матки, у 15 (30 %) найдено прорастание опухоли в строму шейки матки.

По данным ТВУ у больных РЭ в постменопаузе определено статистически значимое увеличение размеров матки, включая толщину эндометрия, которая варьировала в довольно широких пределах (5–100 мм). Также было установлено статистически значимое увеличение размеров обоих яичников по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 1. Содержание гормонов крови в постменопаузе у обследованных женщин ($M \pm m$).

Table 1. The levels of hormones in the blood of examined postmenopausal women ($M \pm m$).

Показатель Parameter	Пациентки с раком эндометрия Endometrial cancer patients ($n = 50$)	Контрольная группа Control group ($n = 20$)	Уровень значимости Significance of the differences p
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml min–max	$46,4 \pm 6,3$ 18,50–97,11	$54,24 \pm 2,40$ —	$> 0,05$
ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/ml min–max	$31,9 \pm 4,9$ 3,15–69,80	$21,92 \pm 1,92$ —	$> 0,05$
ЛГ/ФСГ LH/FSH	$0,69 \pm 0,09$	$2,49 \pm 0,03$	$< 0,05$
Пролактин, нг/мл Prolactin, ng/ml min–max	$467,3 \pm 35,1$ 310,0–602,0	$116,86 \pm 3,99$ —	$< 0,05$
ДГЭА-С, пг/мл DHEA-S, pg/ml min–max	$92,9 \pm 14,4$ 25,4–348,9	$1,30 \pm 0,03$ —	$< 0,05$
Эстрон, нг/мл Estrone, ng/ml min–max	$101,60 \pm 6,29$ 191,2–442,0	$9,50 \pm 0,52$ —	$< 0,05$
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml min–max	$17,4 \pm 3,4$ 4,0–48,4	$40,4 \pm 2,1$ —	$< 0,05$
Прогестерон, нг/мл Progesterone, ng/ml min–max	$1,90 \pm 0,52$ 0,04–20,05	$0,54 \pm 0,09$ —	$< 0,05$
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/ml min–max	$0,50 \pm 0,02$ 0,02–4,35	$1,810 \pm 0,005$ —	$< 0,05$

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат.

Note: FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; DHEA-S – dehydroepiandrosterone sulfate.

Таблица 2. Эхографические параметры органов репродуктивной системы в постменопаузе у обследованных женщин ($M \pm m$).

Table 2. Echography of the reproductive system in the examined postmenopausal women ($M \pm m$).

Эхографические параметры Echographic parameters	Пациентки с раком эндометрия Endometrial cancer patients (n = 50)	Контрольная группа Control group (n = 20)	Уровень значимости Significance of the differences p
Матка Uterus			
длина, мм length, mm min-max	$63,4 \pm 3,3$ 34,0–126,0	$44,44 \pm 0,90$ 25,0–58,0	$< 0,05$
ширина, мм width, mm min-max	$52,1 \pm 2,4$ 20,0–108,0	$40,66 \pm 0,08$ 35,0–45,0	$< 0,05$
передне-задний размер, мм anterio-posterior size, mm min-max	$54,2 \pm 2,3$ 33,0–80,0	$27,76 \pm 0,025$ 18,0–32,0	$< 0,05$
толщина эндометрия, мм endometrium thickness, mm min-max	$24,9 \pm 2,7$ 5,0–100,0	$2,20 \pm 0,05$ 0,6–1,4	$< 0,05$
Правый яичник Right ovary			
длина, мм length, mm min-max	$26,8 \pm 2,0$ 15,0–38,0	$18,82 \pm 0,09$ 10,0–20,0	$< 0,05$
ширина, мм width, mm min-max	$18,3 \pm 1,4$ 11,0–27,0	$11,10 \pm 0,04$ 8,0–14,0	$< 0,05$
толщина, мм thickness, mm min-max	$23,4 \pm 0,8$ 12,0–26,0	$15,90 \pm 0,07$ 12,0–20,0	$< 0,05$
Левый яичник Left ovary			
длина, мм length, mm min-max	$28,3 \pm 1,9$ 16,0–36,0	$19,34 \pm 0,07$ 10,0–25,0	$< 0,05$
ширина, мм width, mm min-max	$17,9 \pm 1,2$ 10,0–25,0	$10,74 \pm 0,05$ 8,0–14,0	$< 0,05$
толщина, мм thickness, mm min-max	$20,2 \pm 0,3$ 11,0–24,0	$14,59 \pm 0,08$ 12,0–18,0	$< 0,05$

Всем больным РЭ в постменопаузальном периоде было проведено биохимическое исследование крови (табл. 3). Изучение биохимических параметров не выявило каких-либо существенных различий между пациентками с РЭ в постменопаузальном периоде и практически здоровыми женщинами в постменопаузе (контрольная группа).

Таким образом, у больных РЭ в постменопаузальном периоде установлены изменения в содержании гормонов, в частности гиперпролактинемия, гиперандрогения надпочечникового генеза, увеличение уровней эстрогена и прогестерона при низких показателях

соотношения ЛГ/ФСГ, эстрадиола и общего тестостерона. В особенности данные изменения наблюдали у пациенток с избыточной массой тела и высокими значениями ИМТ. Исследование показало, что у женщин с РЭ в постменопаузальном периоде в патогенезе заболевания существенное значение имеют гиперандрогения и повышение уровня «агрессивных» эстрогенов, а именно эстрогена. В отличие от женщин с РЭ в перименопаузальном периоде, у постменопаузальных женщин в крови отмечалась нехватка эстрадиола. Следует отметить, что существуют литературные данные о наличии гормонального дисбаланса у

Таблица 3. Биохимические параметры в постменопаузе у обследованных женщин ($M \pm m$).**Table 3.** Blood biochemistry in the examined postmenopausal women ($M \pm m$).

Показатель Parameter	Пациентки с раком эндометрия Endometrial cancer patients (n = 50)	Контрольная группа Control group (n = 20)	Лабораторные нормативные показатели Normal laboratory values
Аланинаминотрансфераза, г/л Alanine aminotransferase, g/l min-max	16,1 ± 1,1 6,1–40,4	15,60 ± 1,21 7,2–25,0	— 7,0–25,0
Аспартатаминотрансфераза, г/л Aspartate aminotransferase, g/l min-max	18,0 ± 0,9 11,4–36,0	18,70 ± 0,95 16,0–32,0	— 13,0–35,0
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л Gamma-glutamyltransferase, IU/l min-max	40,3 ± 9,5 22,0–45,0	31,1 ± 2,6 9,0–39,0	— 6,0–42,0
Общий белок, г/л Total protein, g/l min-max	52,0 ± 2,1 40,0–90,6	68,1 ± 4,1 64,0–81,0	— 65,0–85,0
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l min-max	5,4 ± 0,2 4,64–6,50	6,50 ± 0,31 5,1–7,2	— 4,50–7,77
Креатинин, мг/дл Creatinine, mg/dl min-max	67,1 ± 2,0 40,0–120,0	78,9 ± 6,5 59,0–92,0	— 53,0–97,0
Остаточный азот, ммоль/л Residual nitrogen, mmol/l min-max	12,8 ± 1,3 9,8–16,0	15,3 ± 7,8 9,0–21,0	— 12,5–25,0
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l min-max	8,0 ± 4,2 2,4–40,0	6,9 ± 2,4 3,0–8,0	— 2,5–8,3
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l min-max	6,00 ± 0,11 5,7–11,2	5,5 ± 0,9 4,2–6,6	— 3,3–6,4

пациенток старшей возрастной группы с РЭ с преобладанием нарушений эстроген-прогестинового и андрогенного равновесия [3, 12], но эти изменения не могут рассматриваться как окончательные и прогностические факторы в диагностике новообразования.

В результате проведенного исследования было установлено, что наличие гиперпролактинемии, а также увеличение уровней эстрогена, ДГЭА-С и прогестерона, по-видимому, имеет существенное значение в патогенезе развития РЭ. Определение данных показателей наряду с эхографическими методами исследования может использоваться в качестве дополнительных диагностических и прогностических критериев при РЭ в постменопаузальном периоде.

Изучение содержания пролактина в настоящем исследовании показало статистически значимое его увеличение у пациенток с РЭ. В литературе имеются данные о существенной роли пролактина в патогенезе развития опухолей яичников и эндометрия [13];

определение его значений в сыворотке крови может быть вспомогательным критерием в диагностике РЭ у пациенток старшей возрастной группы.

Применение ТВУ у пациенток старшей возрастной группы с РЭ показало статистически значимое увеличение толщины эндометрия на фоне увеличения эхографических параметров матки и яичников, что является важным диагностическим критерием и представляет ценность в планировании методов лечения и прогнозировании его результатов. Имеются различные исследования относительно чувствительности и специфичности ТВУ в диагностике патологии эндометрия, но значение определения толщины эндометрия в диагностике РЭ остается спорным [14–16]. Авторы рекомендуют оценивать результаты эхографических исследований в сочетании с определением индивидуальных характеристик пациентов (возраст, ИМТ, изменение гормонального профиля, наличие сопутствующих хронических заболеваний).

Заключение / Conclusion

Полученные результаты дают основание утверждать, что гормональные изменения в постменопаузальном периоде являются важными звеньями в патогенезе развития гиперпластических процессов, а также РЭ. Возраст женщины и наличие ожирения, характеризующееся продолжительной секрецией половых стероидов в жировой ткани, относятся к факторам риска развития РЭ, в особенности первого типа. Методом

выбора для первичной оценки толщины эндометрия у женщин с наличием кровянистых выделений в постменопаузальном периоде является ТВУ как неинвазивный и доступный метод диагностики. Диагностическая ценность ТВУ в определении степени инвазии в миометрий и преоперативного стадирования РЭ является высокой. В случае неудовлетворительных результатов ТВУ рекомендуются дальнейшие инструментально-диагностические методы исследования.

Литература:

1. Честнова Г.П., Кулюшина Е.А., Абашин В.Г. и др. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы. *Клиническая медицина*. 2013;91(9):46–7.
2. Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S. et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;116(1):160–7. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e3e7e8.
3. Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M., Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):559–65. DOI: 10.1093/humupd/dmm020.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
5. Кондрикова Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации. *Архив патологии*. 2010;72(1):60–2.
6. Кузнецов Р.Э., Соколова Л.М. Применение амбулаторной гистероскопии у больных пожилого возраста. *Военно-медицинский журнал*. 2009;330(7):69.
7. Пушкарев В.А., Мустафина Г.Т., Хуснутдинов Ш.М. и др. Железистая гиперплазия эндометрия. Диагностика, клиника, лечение. *Креативная хирургия и онкология*. 2013;(4):23–7.
8. Goldstein S.R. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):5–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.006.
9. Van Hanegem N., Breijer M.C., Khan K.S. et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. *Maturitas*. 2011;68(2):155–64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.11.010.
10. Santoro N., Taylor E.S. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):455–66. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.05.004.
11. ACOG committee opinion № 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;131(5):945–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002631.
12. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J. et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(4):316–21. PMID: 19554665.
13. Levina V.V., Nolen B., Su Y.Y. et al. Biological significance of prolactin in gynecologic cancer. *Cancer Res*. 2009;69(12):5226–33. DOI: 10.1158/0008-5472.
14. Breijer M.C., Timmermans A., van Doorn H.C. et al. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:850812. DOI: 10.1155/2010/850812.
15. Broeze K.A., Opmeer B.C., Bachmann L.M. et al. Individual patient data meta-analysis of diagnostic and prognostic studies in obstetrics, gynaecology and reproductive medicine. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:22. DOI: 10.1186/1471-2288-9-22.
16. Pennant M.E., Mehta R., Moody P., Hackett G., Prentice A. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124(3):404–11. DOI: 10.1111/1471-0528.14385.
1. Chestnova G.P., Kulyushina E.A., Abashin V.G. et al. Peculiarities of diagnostics of hyperplastic processes in endometrium during long postmenopause. [Osobennosti diagnostiki giperplasticheskikh processov v endometrii u zhenshchin v period dlitel'noj postmenopauzy]. *Klinicheskaya medicina*. 2013;91(9):46–7. (In Russ.).
2. Timmermans A., Opmeer B.C., Khan K.S. et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;116(1):160–7. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e3e7e8.
3. Burger H.G., Hale G.E., Robertson D.M., Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):559–65. DOI: 10.1093/humupd/dmm020.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442.
5. Kondrikova N.I., Silakova A.V. Endometrial hyperplastic changes and precancerous conditions: terminology and classification. [Giperplasticheskie izmeneniya i predrakovye sostoyaniya endometriya: voprosy terminologii i klassifikacii]. *Arhiv patologii*. 2010;72(1):60–2. (In Russ.).
6. Kuznetsov R.E., Sokolova L.M. The use of ambulatory hysteroscopy in elderly patients. [Primenenie ambulatornoj gisteroskopii u bol'nyh pozhilogo vozrasta]. *Voenna-meditsinskij zhurnal*. 2009;330(7):69. (In Russ.).
7. Pushkarev V.A., Mustafina G.T., Khusnutdinov Sh.M. et al. Glandular hyperplasia of endometrium. Diagnosis, clinic, treatment. [Zhelezistaya giperplaziya endometriya. Diagnostika, klinika, lechenie]. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2013;(4):23–7. (In Russ.).
8. Goldstein S.R. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):5–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.006.
9. Van Hanegem N., Breijer M.C., Khan K.S. et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: An evidence-based approach. *Maturitas*. 2011;68(2):155–64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.11.010.
10. Santoro N., Taylor E.S. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):455–66. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.05.004.
11. ACOG committee opinion № 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;131(5):945–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002631.
12. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J. et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(4):316–21. PMID: 19554665.

References:

13. Levina V.V., Nolen B., Su Y.Y. et al. Biological significance of prolactin in gynecologic cancer. *Cancer Res.* 2009;69(12):5226–33. DOI: 10.1158/0008-5472.
14. Breijer M.C., Timmermans A., van Doorn H.C. et al. Diagnostic strategies for postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:850812. DOI: 10.1155/2010/850812.
15. Broeze K.A., Opmeer B.C., Bachmann L.M. et al. Individual patient data meta-analysis of diagnostic and prognostic studies in obstetrics, gynaecology and reproductive medicine. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9:22. DOI: 10.1186/1471-2288-9-22.
16. Pennant M.E., Mehta R., Moody P., Hackett G., Prentice A. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2017;124(3):404–11. DOI: 10.1111/1471-0528.14385.

Сведения об авторах:

Гарашова Мина Ариф гызы – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. E-mail: minagarashova5@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4805-7228>.

Алиева Эльмира Микаил гызы – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-453X>.

About the authors:

Mina A. Garashova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. E-mail: minagarashova5@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4805-7228>.

Elmira M. Alieva – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-453X>.



Антимикробные пептиды в патологии беременных, зараженных TORCH-инфекциями

Г.В. Нариманова, И.Д. Шахвердиева, И.А. Керимова, Г.А. Джафарова

Азербайджанский медицинский университет;
Азербайджан, AZ 1078 Баку, ул. Братьев Мардановых, д. 100

Для контактов: Гюльзар Видадиевна Нариманова, e-mail: narimanovagulzar@gmail.com

Резюме

Введение. Анализ на TORCH-инфекции проводится для одновременного выявления в организме нескольких распространенных инфекций: токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), другие инфекции (*Others* – сифилис, гепатит В, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр, парвовирус и некоторые другие), краснуха (*Rubella*), цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*) и вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*). Инфицирование TORCH-инфекциями во время беременности приводит к усилению синтеза компонентов врожденной иммунной системы, в том числе антимикробных пептидов (АМП).

Цель исследования: изучение содержания некоторых АМП – лактоферрина, дефензина, эндотоксина, BPI (*bactericidal/permeability-increasing protein*) и гепсидина в сыворотке крови беременных с TORCH-инфекциями.

Материалы и методы. В основную группу вошли 40 беременных с TORCH-инфекциями, у 33 из которых беременность продолжилась до родоразрешения, а у 7 женщин в конце I триместра произошел выкидыш. Группой сравнения послужили 29 беременных, незараженных TORCH-инфекциями. Кровь на анализ содержания АМП у всех беременных отбирали в I триместре, а у женщин с продолжавшейся беременностью – еще и в III триместре. Контрольную группу составили 19 практически здоровых небеременных. Содержание АМП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Инфицирование TORCH-инфекциями при беременности сопровождается повышением содержания лактоферрина, дефензина, гепсидина, BPI и эндотоксина, наиболее выраженным в I триместре беременности. Наблюдаемое в III триместре снижение уровней АМП можно рассматривать как результат проведенного противовирусного лечения, которое предотвращает иммунологическое отторжение эмбриона и способствует нормальному течению беременности.

Заключение. Повышение содержания АМП отражает усиление врожденного иммунитета и является одним из патогенетических звеньев спонтанного прерывания беременности.

Ключевые слова: TORCH-инфекции, беременность, лактоферрин, дефензин, эндотоксин, *bactericidal/permeability-increasing protein*, BPI, гепсидин

Статья поступила: 26.01.2019; в доработанном виде: 22.05.2019; принята к печати: 16.08.2019.

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: Нариманова Г.В., Шахвердиева И.Д., Керимова И.А., Джафарова Г.А. Антимикробные пептиды в патологии беременных, зараженных TORCH-инфекциями. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):197–203. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.197-203.

Antimicrobial peptides in pregnant women with TORCH infections

Gulzar V. Narimanova, Ilakha D. Shakhverdieva, Ilkhama A. Kerimova, Gulnara A. Jafarova

Azerbaijan Medical University; 100 Bratiev Mardanovkyh St., Baku AZ 1078, Azerbaijan

Corresponding author: Gulzar V. Narimanova, e-mail: narimanovagulzar@gmail.com

Abstract

Introduction. Analysis for TORCH infections is ordered to simultaneously detect several common infections: Toxoplasmosis, Other infections (syphilis, hepatitis B, chickenpox, Epstein-Barr virus, parvovirus and some others), Rubella, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus. Contracting a TORCH infection in pregnancy triggers the synthesis of immune factors including antimicrobial peptides (AMPs).

Aim: to determine the levels of AMPs – lactoferrin, defensin, endotoxin, BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) and hepcidin – in the blood serum of pregnant women with TORCH infections.

Materials and methods. The main group included 40 pregnant women with TORCH infections; in 33 of those, pregnancy continued until full-term delivery, and 7 women had miscarriages at the end of the first trimester. The comparison group consisted of 29 pregnant women free of TORCH infections. Blood for AMP measurement was taken in all pregnant women in the first trimester and in women with an ongoing pregnancy also in the III trimester. The control group consisted of 19 healthy non-pregnant women. Serum AMP was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In pregnant women with TORCH infections, there was an increase in the serum levels of lactoferrin, defensin, hepcidin, BPI, and endotoxin; the increase was most pronounced in the first trimester of pregnancy. The decrease in AMP levels observed in the III trimester could be due to the antiviral treatment given to the patients in order to prevent the immunological rejection of the embryo and maintain the normal course of pregnancy.

Conclusion. The increased level of AMPs reflects the enhanced activity of the immune system and represents one of the pathogenetic links of spontaneous abortion.

Key words: TORCH infections, pregnancy, lactoferrin, defensin, endotoxin, bactericidal/permeability-increasing protein, BPI, hepcidin

Received: 26.01.2019; **in the revised form:** 22.05.2019; **accepted:** 16.08.2019.

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: Narimanova G.V., Shakhverdieva I.D., Kerimova I.A., Jafarova G.A. Antimicrobial peptides in pregnant women with TORCH infections. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):197–203. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.197-203.

Введение / Introduction

Для одновременного выявления в организме нескольких распространенных инфекций проводят анализ на TORCH-инфекции: токсоплазмоз (Toxoplasmosis), другие инфекции (Others – сифилис, гепатит В, ветряная оспа, вирус Эпштейна-Барр, парвовирус и некоторые другие), краснуха (Rubella), цитомегаловирус (Cytomegalovirus) и вирус простого герпеса (Herpes simplex virus). Во время беременности TORCH-инфекции, повреждая системы и органы матери и плода, особенно его центральную нервную

систему, могут привести раннему выкидышу, даже мертворождению и врожденным уродствам ребенка. При всех врожденных аномалиях плода доля перинатальных инфекций составляет примерно 2–3 %. Иногда при беременности TORCH-инфекции в I триместре являются причинами прерывания беременности [1–4].

TORCH-инфекции приводят к нарушению защитных антимикробных механизмов тканевых барьеров, в том числе в хорионе, плаценте, в слизистой влагалища и цервикального канала беременной [5, 6].

Антимикробные пептиды (АМП) являются одними из важных биологически активных компонентов, которые локализируются на поверхности клеток слизистых, в том числе и женских половых путей. Они играют важную роль в защите от инвазии различных бактерий, которые встречаются во всех репродуктивных органах женщины [7–9]. Кроме этого, при беременности АМП являются основными факторами защиты плода от вторгающихся бактерий, которые способны переходить через слизистую оболочку шейки матки [1].

Как известно, при внедрении микроорганизмов ответная реакция врожденного иммунитета инициируется быстрее, чем система приобретенного иммунитета [5, 10]. Основными факторами врожденного иммунитета являются АМП, которые оказывают противовирусное и антибактериальное действие. Они, являясь также иммуномодуляторами, играют важную роль в защите организма от различных инфекций [11–13].

АМП синтезируются в клетках эпителия и макрофагах, в том числе в нейтрофилах. Изменение синтеза АМП при TORCH-инфекциях может привести к спонтанному аборт, а также преждевременным родам. Изучение уровня АМП дает возможность прогнозировать и предупреждать развитие патологии беременности [2, 3, 5, 8].

Лактоферрин, эндотоксин, гепсидин, BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) и дефензины являются распространёнными и наиболее изученными антимикробными протеинами. Лактоферрин разрушает и лизирует внешнюю мембрану различных микроорганизмов и оказывает противовирусную, антибактериальную и антипротозойную активность в слизи влагалища [10, 14]. BPI проявляет сильную антимикробную активность в отношении грамотрицательных бактерий. За счет высокой аффинности к бактериальным полисахаридам BPI оказывает эндотоксин-нейтрализующую активность [15].

Дефензины проявляют бактерицидное действие не только на грамотрицательные и грамположительные бактерии, но также на грибы, вирусы и простейшие. По данным литературы, у беременных с риском преждевременных родов до 32 нед гестации наблюдается увеличение содержания α -дефензинов [16]. Повышение концентрации дефензинов в амниотической жидкости и крови беременной с TORCH-инфекциями является показателем хориоамнионита, который приводит к преждевременным родам и разрушению амниотической оболочки [10, 13, 16, 17].

Эндотоксин является самым ранним и мощным медиатором инфицирования различных патогенных микроорганизмов, поэтому быстрое и количественное определение его присутствия дает врачам важнейший инструмент в определении возможной причины и степени тяжести септического процесса [18].

Гепсидин играет существенную роль в повышении естественной резистентности организма к инфекции. Кроме того, во время инфекционного процесса,

снижая доступность железа микроорганизмам, проявляет бактерицидную активность [19].

Цель исследования: изучение содержания некоторых АМП – лактоферрина, дефензина, эндотоксина, BPI и гепсидина в сыворотке крови беременных с TORCH-инфекциями.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено аналитическое, наблюдательное, рандомизированное, проспективное, продольное клиническое (лабораторное) исследование. В данной работе проанализировано содержание некоторых АМП (лактоферрин, эндотоксин, гепсидин, BPI и дефензины) в сыворотке крови последовательно в I (8–12 нед) и III (28–40 нед) триместрах беременности. Содержание АМП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы Cloud-Clone Corp (США) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США).

Группы сравнения

Основную группу составили 40 беременных с TORCH-инфекциями, у 33 из которых беременность продолжилась до родоразрешения, а у 7 женщин в конце I триместра произошел выкидыш. Группой сравнения послужили 29 беременных, незараженных TORCH-инфекциями. Кровь на анализ содержания АМП у всех беременных отбирали в I триместре, а у женщин с продолжавшейся беременностью – еще и в III триместре. Контрольную группу составили 19 практически здоровых небеременных женщин.

Этические аспекты

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS Statistics 20 (IBM, США), при помощи Microsoft Excel XP, Windows 2013; использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Вычислены средние значения показателей (M), стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Содержание АМП в сыворотке крови беременных во все периоды беременности повышалось (табл. 1). Так, в группе беременных без TORCH-инфекций в I триместре установлено статистически значимое повышение содержания лактоферрина, эндотоксина и дефензина соответственно на 75,2 % ($p < 0,001$),

47,2 % ($p = 0,026$) и 49,2 % ($p = 0,003$) по сравнению с контролем, а в III триместре – на 52 % ($p = 0,009$), 20,6 % и 6,1 %. Наблюдалась также тенденция к повышению концентрации BPI в I триместре на 27 %, а в III триместре она повышалась на 48,8 % ($p = 0,008$) по отношению к контролю.

В группе беременных с TORCH-инфекциями, у которых беременность длилась до родоразрешения, в I триместре обнаружено повышение уровня лактоферрина на 31,5 % по сравнению с беременными без TORCH-инфекций ($p = 0,001$). У этих пациенток в III триместре выявлено снижение значений лактоферрина на 13,2 % по отношению к группе сравнения и на

42,7 % ($p < 0,001$) по сравнению с данными I триместра (табл. 1).

У беременных с TORCH-инфекциями, у которых впоследствии произошел выкидыш, повышение содержания лактоферрина в I триместре составило 54,7 % ($p = 0,009$), т. е. было более выражено, чем у беременных без TORCH-инфекций.

Повышение лактоферрина у беременных с TORCH-инфекциями можно рассматривать как компенсаторный механизм, который обеспечивает защиту плода от инфицирования микроорганизмами.

У беременных с TORCH-инфекциями в I триместре наблюдали статистически значимое увеличение

Таблица 1. Уровень антимикробных пептидов в крови обследованных женщин ($M \pm m$).

Table 1. The level of antimicrobial peptides in the blood of the examined women ($M \pm m$).

Показатели Parameters	Здоровые небеременные Healthy non- pregnant (n = 19)	Здоровые беременные Healthy pregnant (n = 29)		Беременные с TORCH-инфекциями Pregnant TORCH infected		
				Рожавшие Full time pregnancy (n = 33)		Выкидыш Miscarriage (n = 7)
		I триместр I trimester	III триместр III trimester	I триместр I trimester	III триместр III trimester	I триместр I trimester
Лактоферрин, пг/мл Lactoferrin, pg/ml min–max	0,761 $\pm$ 0,041 0,34–0,98	1,332 $\pm$ 0,075 0,51–1,97 $p_1 < 0,001$	1,156 $\pm$ 0,103 0,25–2,3 $p_1 = 0,009$	1,752 $\pm$ 0,090 0,86–2,55 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	1,004 $\pm$ 0,051 0,45–1,48 $p_1 = 0,004$ $p_3 < 0,001$	2,061 $\pm$ 0,250 1,11–2,91 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,009$
Эндотоксин, пг/мл Endotoxin, pg/ml min–max	0,213 $\pm$ 0,043 0,02–0,69	0,313 $\pm$ 0,035 0,16–1,16 $p_1 = 0,026$	0,256 $\pm$ 0,021 0,08–0,45	0,347 $\pm$ 0,017 0,19–0,55 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,023$	0,245 $\pm$ 0,011 0,13–0,35 $p_3 < 0,001$	0,949 $\pm$ 0,229 0,29–1,69 $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,001$ $p_3 = 0,003$
Гепсидин, пг/мл Hepcidin, pg/ml min–max	10,39 $\pm$ 0,72 2,3–13,2	9,29 $\pm$ 0,28 4,9–11,2 $p_1 = 0,017$	8,37 $\pm$ 0,63 1,9–14,3 $p_1 = 0,044$	14,28 $\pm$ 0,81 7,8–22,5 $p_1 = 0,018$ $p_2 < 0,001$	10,68 $\pm$ 0,52 3,5–15,9 $p_2 = 0,009$ $p_3 = 0,003$	24,47 $\pm$ 3,42 14,9–37,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,007$
BPI, пг/мл BPI, pg/ml min–max	0,333 $\pm$ 0,088 0,04–1,51	0,422 $\pm$ 0,072 0,04–1,95	0,495 $\pm$ 0,043 0,18–0,86 $p_1 = 0,008$	1,260 $\pm$ 0,150 0,02–2,54 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,788 $\pm$ 0,177 0,18–3,47 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,039$	1,721 $\pm$ 0,380 0,26–2,72 $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,002$
Дефензин, пг/мл Defensin, pg/ml min–max	57,3 $\pm$ 4,6 31,4–85,6	85,4 $\pm$ 5,4 33,4–123,8 $p_1 = 0,003$	60,8 $\pm$ 4,7 19,2–103,2	118,6 $\pm$ 6,4 60,4–178,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$	66,3 $\pm$ 3,2 33,7–95,7 $p_3 < 0,001$	235,6 $\pm$ 51,8 89,4–426,0 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$ $p_3 = 0,044$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми небеременными; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми беременными; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению со значениями в I триместре у женщин с TORCH-инфекциями, родившими в нормальный срок.

Note: p_1 – statistical significance of the differences as compared to healthy non-pregnant women; p_2 – statistical significance of the differences as compared to healthy pregnant women; p_3 – statistical significance of the differences as compared to the first trimester values in women with TORCH infections who gave birth after full term pregnancy.

содержания эндотоксина на 63,1 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и на 10,8 % по отношению к группе сравнения ($p = 0,023$). В III триместре содержание эндотоксина достоверно не отличалось от данных контрольной группы и группы сравнения: в III триместре уровень эндотоксина понижался на 29,2 % по сравнению с результатами I триместра ($p < 0,001$). При этом в группе с выкидышами концентрация эндотоксина была значительно выше (в 2,7 раза) показателей у беременных с TORCH-инфекцией с нормальным течением беременности ($p = 0,003$).

Как видно из полученных данных (табл. 1), у беременных с TORCH-инфекциями в I триместре уровень дефензина в 2,1 раза достоверно повышался по сравнению с контролем ($p < 0,001$), но в III триместре его содержание приближалось к значениям в контроле. В этой группе пациенток уровень дефензина в I триместре был на 38,8 % выше по сравнению с беременными без TORCH-инфекций ($p = 0,001$), а в III триместре его содержание снизилось на 44,1 % ($p < 0,001$).

У беременных с последующим выкидышем уровень дефензина в I триместре был выше в 2 раза по отношению к данным пациенток с TORCH-инфекциями, у которых беременность длилась до родоразрешения ($p = 0,044$); при этом значения дефензина были выше в 2,8 раза по сравнению с группой беременных, незараженных TORCH-инфекциями ($p = 0,003$).

Концентрация ВРІ у беременных с TORCH-инфекциями с нормальным течением беременности была увеличена во все периоды беременности по отношению к группе беременных, незараженных TORCH-инфекциями: в I триместре – в 3 раза ($p < 0,001$), в III триместре – в 3,6 раза ($p < 0,001$). Установлено повышение на 36,1 % уровня ВРІ по сравнению с группой беременных с TORCH-инфекциями, у которых беременность длилась до родоразрешения; следует отметить, что полученный результат не было статистически значимым.

В последнее время большое внимание уделяется изучению гепсидина как антимикробного пептида. Результаты исследований доказывают его противовирусную активность. У беременных с TORCH-инфекциями выявлено достоверное повышение его содержания в сыворотке крови: в I триместре – на 53,8 % ($p < 0,001$), в III триместре – на 27,6 % ($p = 0,009$) по отношению к группе беременных, незараженных TORCH-инфекциями; при этом наблюдали снижение концентрации гепсидина на 25,2 % ($p = 0,003$) по сравнению с его значениями в I триместре, что может быть связано с повышенной потребностью матери в железе. Наиболее высокие величины гепсидина выявлены у беременных с выкидышем: его содержание было увеличено в 2,6 раза по сравнению с беременными без TORCH-инфекций ($p < 0,001$) и на 71,3 % по отношению к показателям женщин с нормальным течением беременности ($p = 0,007$).

Имеются данные о том, что АМР в амниотической жидкости защищают плод от вторжения внутриутробных инфекций, обеспечивая химический барьер для восходящих инфекций [20]. В литературе в основном изучена роль АМР в амниотической жидкости при различных внутриутробных инфекциях [12, 17]. Очень мало работ по комплексному изучению АМР в крови у беременных с TORCH-инфекциями [5, 7]. В некоторых работах указано, что у беременных с внутриутробной инфекцией в амниотической жидкости были обнаружены высокие концентрации лактоферрина, ВРІ и дефензина [7, 15, 20]. Лактоферрин обнаружен в амнионе, шейке матки, слизистой пробке и плаценте [22]. Экспрессия лактоферрина в околоплодных водах увеличивается на протяжении всей беременности [15, 21, 23].

ВРІ помогает подавлять провоспалительные реакции, вызванные проникновением и повреждением бактериальных мембран путем связывания и нейтрализации бактериальных липополисахаридов [15].

Дефензины обнаружены в амниотической жидкости, хорионе, плацентарных трофобластах и экспрессируются на протяжении всей беременности. Они обычно локализируются на базальных мембранах в различных тканях плода и матери во время беременности. Есть данные о том, что у пациенток с преждевременными родами экспрессия дефензина в эмбриональных мембранах увеличивается по сравнению с пациентками с нормальным течением беременности [20].

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что инфицирование TORCH-инфекциями при беременности сопровождается повышением концентраций лактоферрина, дефензина, гепсидина, ВРІ и эндотоксина, наиболее выраженное в I триместре беременности. Повышение содержания АМР можно рассматривать как результат компенсаторной активации врожденных систем иммунной защиты организма. Несмотря на повышение уровня железа, значения гепсидина у беременных с TORCH-инфекциями оставались повышенными по отношению к группе беременных, незараженных TORCH-инфекциями. Наблюдаемое в III триместре снижение содержания АМР можно рассматривать как результат проведенного противовирусного лечения, которое предотвращает иммунологическое отторжение эмбриона и способствует нормальному течению беременности [3, 4, 7].

Заключение / Conclusion

Наиболее высокие уровни АМР наблюдали у беременных с TORCH-инфекциями, у которых после I триместра произошел выкидыш. АМР играют важную роль в развитии инфекционных и воспалительных процессов у беременных с TORCH-инфекциями. Повышение секреции АМР во время внутриутробной инфекции отражает усиление врожденного иммунитета и является одним из патогенетических звеньев спонтанного прерывания беременности.

Литература:

1. Баженова Л.Г., Ботвиньева И.А., Ренге Л.В., Полукаров А.Н. Динамика распространенности TORCH-инфекций у беременных. Оценка риска первичного инфицирования плода. *Акушерство*. 2012;(1):23–6.
2. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Мезенцева Е.А. и др. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26268>.
3. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 196 с.
4. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В. и др. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(6):35–9.
5. Ивашова О.Н., Лебедева О.П., Пахомов С.П. и др. Антимикробные пептиды в патогенезе инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(5):73–81.
6. Du H., Han X., Zhang L. et al. Pathological change of histologic chorioamnionitis and its association with neonatal inflammation. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2015;44(12):864–7.
7. Frew L., Stock S.J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*. 2011;141(6):725–35. DOI: 10.1530/REP-10-0537.
8. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction*. 2008;135(6):739–49. DOI: 10.1530/REP-07-0564.
9. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W. et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta*. 2007;28(2–3):161–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.01.006.
10. Аleshina Г.М., Кокряков В.Н., Шамова О.В. и др. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. *Медицинский академический журнал*. 2010;10(4):149–60.
11. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chem Immunol Allergy*. 2005;86:57–71.
12. Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;187(3):561–8.
13. Yang Z., Kong B., Mosser D.M., Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(10):1442–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.024.
14. Вальшев А.В., Вальшева И.В., Бухарин О.В. Роль лактоферрина в противомикробной защите. *Успехи современной биологии*. 2011;131(2):135–44.
15. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:2–21. DOI: 10.1080/jmf.13.1.2.21.
16. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Альфа-дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. *Иммунология*. 2008;29(5):317–20.
17. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G. et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):524–31. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318184209b.
18. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A., Moes H. et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1073–7. DOI: 10.1067/mob.2003.263.
19. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37597–603. DOI: 10.1074/jbc.M205305200.
20. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500–7. DOI: 10.1056/NEJM200005183422007.
21. Pacora P.N., Gervasi M.T., Maymon E. et al. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):904–10. DOI: 10.1067/mob.2000.108882.
22. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):353–77. DOI: 10.1093/humupd/dmu065.
23. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):233–44. DOI: 10.1139/o2012-016.

References:

1. Bazhenova L.G., Botvinyeva I.A., Renge L.V., Polukarov A.N. The dynamics of prevalence of TORCH-infections of pregnant women. Estimation of risks in primary infections of a fetus. [Dinamika rasprostranennosti TORCH-infekcij u beremennyh. Ocenka riska pervichnogo inficirovaniya ploda]. *Akusherstvo*. 2012;(1):23–6. (In Russ.).
2. Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Mezentsseva E.A. et al. Prediction of preterm labor in pregnant women with intrauterine infection. [Prognost prezhdevremennyh rodov u beremennyh zhenshchin s vnutrimatocnoy infekciej]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(2). (In Russ.). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26268>.
3. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V. et al. Miscarriage, infection, and innate immunity. [Nevynashivanie beremennosti, infekciya, vrozhdennyj immunitet]. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2007. 196 s. (In Russ.).
4. Novikova V.A., Penzhoyan G.A., Rybalka E.V. et al. Role of infection in premature rupture of the membranes. [Rol' infekcii v prezhdevremennom razryve plodnyh obolochek]. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012;12(6):35–9. (In Russ.).
5. Ivashova O.N., Lebedeva O.P., Pakhomov S.P. et al. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of infectious complications in obstetrics and gynecology. [Antimikrobnnye peptidy v patogeneze infekcionnyh oslozhenij v akusherstve i ginekologii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2014;63(5):73–81. (In Russ.).
6. Du H., Han X., Zhang L. et al. Pathological change of histologic chorioamnionitis and its association with neonatal inflammation. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2015;44(12):864–7.
7. Frew L., Stock S.J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*. 2011;141(6):725–35. DOI: 10.1530/REP-10-0537.
8. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract. *Reproduction*. 2008;135(6):739–49. DOI: 10.1530/REP-07-0564.
9. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W. et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta*. 2007;28(2–3):161–9. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.01.006.
10. Aleshina G.M., Kokryakov V.N., Shamova O.V. et al. The modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity. [Sovremennaya koncepciya ob antimikrobnnyh peptidakh kak molekulyarnykh faktorah immuniteta]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2010;10(4):149–60. (In Russ.).
11. Beisswenger C., Bals R. Antimicrobial peptides in lung inflammation. *Chem Immunol Allergy*. 2005;86:57–71.
12. Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;187(3):561–8.
13. Yang Z., Kong B., Mosser D.M., Zhang X. TLRs, macrophages, and NK cells: our understandings of their functions in uterus and ovary. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(10):1442–50. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.024.
14. Valyshev A.V., Valysheva I.V., Bukharin O.V. The role of lactoferrin in anti-infective protection. [Rol' laktoferrina v

- protivoinfekcionnoj zashchite]. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 2011;131(2):135–44. (In Russ.).
15. Espinoza J., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:2–21. DOI: 10.1080/jmf.13.1.2.21.
 16. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins – antimicrobial peptides of neutrophils: properties and functions. [Al'fa-defenziny – antimikrobnye peptidy nejtrofilov: svoystva i funkcii]. *Immunologiya*. 2008;29(5):317–20. (In Russ.).
 17. Xu J., Holzman C.B., Arvidson C.G. et al. Midpregnancy vaginal fluid defensins, bacterial vaginosis, and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;112(3):524–31. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318184209b.
 18. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A., Moes H. et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1073–7. DOI: 10.1067/mob.2003.263.
 19. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37597–603. DOI: 10.1074/jbc.M205305200.
 20. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500–7. DOI: 10.1056/NEJM200005183422007.
 21. Pacora P.N., Gervasi M.T., Maymon E. et al. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):904–10. DOI: 10.1067/mob.2000.108882.
 22. Yarbrough V.L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M.M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):353–77. DOI: 10.1093/humupd/dmu065.
 23. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):233–44. DOI: 10.1139/o2012-016.

Сведения об авторах:

Нариманова Гюльзар Видадиевна – ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. E-mail: narimanovagulzar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-526X>.

Шахвердиева Илаха Джамшидовна – старший лаборант научно-исследовательской лаборатории при кафедре биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>.

Керимова Ильхама Алаевна – к.м.н., ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-131X>.

Джафарова Гюльнара Алышовна – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории при кафедре, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8318-7920>.

About the authors:

Gulzar V. Narimanova – Assistant, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. E-mail: narimanovagulzar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-526X>.

Ilakha D. Shakhverdieva – Researcher, Scientific Research Laboratory, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>.

Ilkhama A. Kerimova – PhD, Assistant, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-131X>.

Gulnara A. Jafarova – PhD (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory, Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8318-7920>.



JAK2V617F-позитивный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных

**И.А. Ольховский^{1,2}, Ю.Г. Гарбер³, А.С. Горбенко¹, М.А. Столяр^{1,2},
 О.М. Миллер³, Е.С. Костина³, Ю.Ю. Комаровский¹, В.В. Потылицина³**

¹ Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, д. 50/45;

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 660036 Красноярск, ул. Академгородок, д. 50;

³ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2а

Для контактов: Игорь Алексеевич Ольховский, e-mail: krashemcenter@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценка распространенности и патогенетической роли соматической мутации V617F JAK2 у беременных.

Материалы и методы. Работа представляет собой неинтервенционное исследование, выполненное в рамках рутинной практики. В исследование включены 1532 образца венозной крови беременных, обратившихся за медицинской помощью в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». Использовались остатки крови после выполнения рутинных лабораторных тестов. После стандартного гематологического исследования образцов крови проводилась процедура их пулирования, обеспечивающая равное соотношение ядродержащих клеток. Каждый пул включал по 7 отдельных образцов крови. Остатки после пулирования образцы замораживали и хранили при –20 °С до окончания тестирования пулов. Выявление мутации V617F JAK2 выполняли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Среди обследованного контингента выявлено 6 (0,4%) беременных с мутацией V617F JAK2. Три женщины с мутацией до поступления страдали от бесплодия (4, 5 и 10 лет), у двоих в анамнезе отмечались повторные потери плода в I триместре беременности. Женщины с выявленной мутацией не имели сопутствующих генетических полиморфизмов склонности к тромбофилии (факторы FII, FV), а также отклонений в рутинных коагулологических показателях. Анализ медицинских записей показал, что у двух женщин с выявленной мутацией регистрировалась гестационная гипертензия, у одной развилась клиническая картина преэклампсии, еще у одной из женщин с максимальным уровнем нагрузки мутантного аллеля в анамнезе имел место острый лимфобластный лейкоз с последующей стойкой ремиссией.

Заключение. Включение теста выявления мутации V617F JAK2 в меню лабораторных исследований может способствовать своевременному выявлению повышенного риска патологии беременности, а также своевременной диагностике онкогематологических заболеваний.

Ключевые слова: патология беременности, соматическая мутация V617F JAK2, клональный гемопоэз неопределенного потенциала

Статья поступила: 09.07.2019; **в доработанном виде:** 02.08.2019; **принята к печати:** 15.08.2019.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование: бюджет проекта НИР Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и МИП «Формула гена». В работе было также использовано оборудование ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет».

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Ольховский И.А., Гарбер Ю.Г., Горбенко А.С., Столяр М.А., Миллер О.М., Костина Е.С., Комаровский Ю.Ю., Потылицина В.В. JAK2V617F-позитивный клональный гемопоэз неопределенного потенциала у беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):204–210. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.204-210.

JAK2V617F-positive clonal hematopoiesis of indeterminate potential in pregnant women

Igor A. Olkhovskiy^{1,2}, Julia G. Garber³, Aleksey S. Gorbenko¹, Marina A. Stolyar^{1,2}, Olga M. Miller³, Ekaterina S. Kostina³, Yuriy Yu. Komarovskiy¹, Victoria V. Potilitsina³

¹ Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation; 50/45 Akademgorodok, Krasnoyarsk 660036, Russia;

² Federal Research Center «Krasnoyarsk Scientific Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences»; 50 Akademgorodok, Krasnoyarsk 660036, Russia;

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2a Academician Kirenskogo St., Krasnoyarsk 660074, Russia;

Corresponding author: Igor A. Olkhovskiy, e-mail: krashemcenter@mail.ru

Abstract

Aim: to assess the prevalence of V617F somatic mutation of the JAK2 gene in pregnant women.

Materials and methods. This non-interventional study was performed in the framework of routine clinical practice and included 1532 samples of venous blood from pregnant women who applied for medical assistance at Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare. We used blood samples left after all routine laboratory tests had been done. These leftovers were pooled in the way that ensured an equal ratio of nucleated cells. Each pool contained 7 separate blood samples. The unused samples that remained after the pooling were frozen and stored at –20 °C until the end of entire testing procedure. The V617F JAK2 mutation was detected by the real-time allele-specific polymerase chain reaction test.

Results. Among the examined pregnant women, 6 (0.4 %) were identified as carriers of V617F JAK2 mutation. Three women with this mutation suffered from infertility for 4, 5, and 10 years; two of them had repeated miscarriages in the first trimester of pregnancy. The 6 women – carriers of this mutations had no concomitant genetic polymorphisms typical of thrombophilia (factors FII, FV), and no abnormal coagulation characteristics. Analysis of their medical records showed that in the past, two of these women had gestational hypertension, one developed a clinical picture of preeclampsia, and another one (with the maximum presence of the mutant allele) had a history of acute lymphoblastic leukemia followed by stable remission.

Conclusion. The routine laboratory detection of the V617F JAK2 mutation can facilitate timely identification of the increased risk of pregnancy pathology, as well as timely diagnosis of hematological cancer.

Key words: pregnancy pathology, JAK2 V617F somatic mutation, clonal hematopoiesis of indeterminate potential

Received: 09.07.2019; **in the revised form:** 02.08.2019; **accepted:** 15.08.2019.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding: the project was funded from the regular research budget of the Krasnoyarsk branch of the Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation and from «Formula Gene» SIE. The equipment of the Siberian Federal University was used in this study.

Authors contributed equally to this article.

For citation: Olkhovskiy I.A., Garber J.G., Gorbenko A.S., Stolyar M.A., Miller O.M., Kostina E.S., Komarovskiy Yu.Yu., Potilitsina V.V. JAK2V617F-positive clonal hemopoiesis of indeterminate potential in pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):204–210. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.204-210.

Введение / Introduction

Клональный гемопоэз — процесс, при котором соматические мутации в кроветворных клетках приводят к накоплению в циркулирующей крови однородной субпопуляции клеточных элементов. В случае, когда потомки генетически измененной кроветворной клетки достигают высокодифференцированной стадии, клональный характер гемопоэза может сохраняться в течение многих лет у практически здоровых людей, что позволило обозначить это явление как «клональный гемопоэз неопределенного потенциала» (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) или сокращенно CHIP [1, 2]. Это явление практически отсутствует у детей, но прогрессивно увеличивается с возрастом. Соматические мутации, обуславливающие CHIP, ассоциированы с высоким риском лейкозной трансформации и сосудистыми тромбозами. Одной из наиболее частых мутаций в миелоидных клетках является мутация V617F янус-киназы 2 (JAK2), активирующая «JAK2-STAT сигнальный каскад», независимо от рецепторного взаимодействия с цитокинами или факторами роста. Известно, что данная мутация во многом обуславливает развитие хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований и миелодиспластического синдрома [3, 4]. Как правило, эти заболевания характерны для лиц старше 40 лет. Однако с увеличением возраста рожениц повышается также и доля тромботических осложнений беременности, обусловленных миелопролиферативными заболеваниями [5]. Вопросы ведения беременности при клинически выраженных миелопролиферативных новообразованиях детально разбираются в ряде отечественных [6, 7] и зарубежных [8, 9] обзорах. Вместе с тем не связанное с гематологическими проявлениями носительство V617F JAK2 (феномен CHIP) у беременных ранее целенаправленно не изучалось, хотя уже во многих работах показана ассоциация JAK2V617F-позитивного CHIP с сердечно-сосудистой патологией [1, 2, 10], артериальной гипертензией [11], с ишемическими инсультами [12, 13] и тромбозами абдоминальных вен [14].

Цель исследования: оценка распространенности и патогенетической роли соматической мутации V617F JAK2 у беременных.

Материалы и методы / Materials and methods

Для выявления распространенности мутации V617F JAK2 среди беременных, направленных для оказания медицинской помощи в КГБУЗ «Красноярский крайевой клинический центр охраны материнства и детства», использовали описанную ранее методику тестирования пулированных проб крови [15]. В исследование были включены 1532 образцов венозной крови пациенток.

Поскольку данное исследование имело эпидемиологические цели, сбор и обработку персональных данных не проводили. Работа представляла собой анонимное неинтервенционное исследование: в

рамках стандартной медицинской практики выполняли анализ распространенности соматической мутации в циркулирующих клетках крови на уровне «клинически неопределенного значения». Пациентам не проводили каких-либо дополнительных вмешательств (интервенции), поскольку в работе использовали остатки крови после выполнения рутинных лабораторных тестов. Материал после проведения ПЦР-исследований полностью утилизировали. Исследование проводили анонимно, в зашифрованных образцах биопроб, для анализа использовали только деперсонализированные данные. Результаты не передавались лечащим врачам или пациентам и не могли оказать потенциального влияния на тактику лечения.

После рутинного гематологического исследования венозной крови на гематологическом анализаторе «Sysmex XT-2000i» (Sysmex Corporation, Япония) проводили пулирование (объединение) проб, обеспечивающее равное соотношение ядродержащих клеток. Каждый пул был составлен из 7 объединенных отдельных образцов крови по 0,5 мл от разных женщин. Остатки венозной крови после гематологического анализа и отбора проб для пулирования были заморожены при -20°C и хранились до завершения исследований. По результатам исследования пулов в дальнейшем проводили тестирование индивидуальных проб. ДНК выделяли с помощью наборов «ДНК-сорб-В» (ООО «Интерлабсервис», Россия). Мутацию V617F JAK2 выявляли полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени в соответствии с описанным ранее методом [16].

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде значений медианы выборки (Me), а также минимального и максимального значений (мин. — макс.).

Результаты / Results

Половозрастной состав обследованных беременных и гематологические показатели проб их венозной крови представлены в **таблице 1**. Среди обследованных пациенток было выявлено 6 женщин (0,4 %) с мутацией V617F JAK2.

Беременные с выявленной мутацией статистически значимо не отличались по возрасту, хотя среди них не было женщин моложе 27 лет. Три женщины с мутацией до поступления страдали от бесплодия (4, 5 и 10 лет), у двоих в анамнезе отмечались повторные потери плода в I триместре беременности (**табл. 2**).

У 5 женщин на момент поступления был снижен уровень гемоглобина, отмечался умеренный лейкоцитоз. Однако в целом параметры развернутого гематологического анализа пациенток с мутацией не выходили за пределы средних значений, характерных для поступающих на госпитализацию женщин. Женщины с мутацией V617F JAK2 не имели сопутствующих генетических полиморфизмов склонности к тромбофилии (факторы FII, FV). На момент обследования у них не

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование.

Table 1. Characteristics of patients included in the study.

Пациенты	Без мутации	С выявленной мутацией
Общее количество Total number	1532	6
Возраст, лет Age, years	30,3 (17–44)	36,0 (27–41)
Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	11,6 (7,5–14,2)	11,1 (10,4–12,2)
Гематокрит, % Hematocrit, %	33,4 (24,8–40,6)	33,1 (30,8–37,7)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	3,94 (2,66–5,01)	3,93 (3,53–4,36)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	249 (75–402)	209 (193–213)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/l$	8,9 (4,6–13,8)	6,9 (4,7–9,6)
Аллельная нагрузка мутации V617F JAK2, % V617F JAK2 mutant allele load, %	Нет No	0,07 (0,03–0,3)

наблюдали отклонений в рутинных коагулологических показателях.

При ретроспективном анализе электронных записей из базы данных лечебного учреждения выявлено, что у двух беременных с выявленной мутацией регистрировали гестационную гипертензию, и еще у одной развилась клиническая картина преэклампсии, потребовавшая проведения операции кесарева сечения. Следует также отметить, что у одной из женщин с максимальным уровнем нагрузки мутантного аллеля в анамнезе зарегистрирован перенесенный в подростковом возрасте острый лимфобластный лейкоз с последующей стойкой ремиссией.

Обсуждение / Discussion

Один из ключевых факторов, влияющих на исход беременности, включает в себя развитие и поддержание нормального кровотока в матке и адекватное развитие плаценты. Тяжелые осложнения беременности, такие как плацентарная отслойка, задержка внутриутробного развития и преэклампсия, напрямую связаны с маточно-плацентарной дисфункцией и обуславливают более частые потери плода у беременных с клинической манифестацией JAK2V617F-позитивной эссенциальной тромбоцитемии [17]. Причиной микроциркуляторных нарушений при носительстве мутации V617F JAK2 служат качественные изменения циркулирующих клеток: повышенная «липкость» мембраны эритроцитов [18], избыточная продукция свободных радикалов активированными нейтрофилами [19]. Было продемонстрировано, что показатели импедансной агрегометрии тромбоцитов у пациентов с мутацией V617F JAK2 повышаются независимо от уровня циркулирующих клеток и уровня нагрузки мутантного аллеля [20]. Вероятно, даже

небольшое количество измененных тромбоцитов может обуславливать повышенную склонность к локальным тромбозам. В нашем исследовании женщины не имели гематологических параметров, явно свидетельствовавших о возможном миелопролиферативном заболевании, отсутствовали показания для исследования трепанобиоптата костного мозга.

Отсутствие специфической клинической симптоматики и гематологических сдвигов при выявлении низких уровней нагрузки мутантного аллеля следует отнести к феномену CHIP. Молекулярно-генетический синдром CHIP («клональный гемопоэз неопределенного потенциала») характеризуется наличием в периферической крови клеток клонального миелопоэза с соматическими мутациями в генах *JAK2*, *TET2*, *DNMT3A* и *ASXL1* при отсутствии критериев диагноза онкогематологического заболевания, в настоящее время рассматривается как потенциальный независимый фактор риска сосудистой патологии [1, 2].

До сих пор лишь в одном сообщении E. Grandone с соавт. оценивали наряду с ролью генетических полиморфизмов FV Leiden и протромбина G20210A также и вклад в неблагоприятный исход беременности соматической мутации V617F JAK2 у беременных [21]. Только в одной из 3097 обследованных проб крови был обнаружен положительный результат на соматическую мутацию V617F JAK2. К сожалению, авторы статьи не приводят уровень выявленной аллельной нагрузки у данной женщины и не указывают предел аналитической чувствительности использованного метода детекции, поэтому нельзя исключить, что в этом исследовании лабораторный тест выявлял только клинически значимую для онкогематологического процесса аллельную нагрузку (более 1 %). Другое объяснение заключается в использовании различных выборок пациентов. В нашем

Таблица 2. Индивидуальные характеристики и показатели гемограммы у беременных с мутацией V617F JAK2.

Table 2. Individual characteristics and hemograms of pregnant women with the V617F/JAK2 mutation.

Возраст, лет Age, years	Бесплодие (длительность), лет Duration of infertility, years	Всего беременностей Number of pregnancies	В том числе: Including:			Гемограмма при поступлении Hemogram at admission					Аллельная нагрузка V617F JAK2, % mutant allele load, %
			потеря в I триместре miscarriage in I trimester	после ЭКО after IVF	завершились родами resulted in childbirth	Эритроциты, × 10 ¹² /л Erythrocytes, × 10 ¹² /l	Гемоглобин, г/дл Hemoglobin, g/dl	Гематокрит, % Hematocrit, %	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /l	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, × 10 ⁹ /l	
39	5	1	0	1	1	3,98	10,4	30,8	11,1	205	0,3
33	Нет No	5	2	Нет No	3	3,88	10,7	32,7	7,0	199	0,1
27	4	1	0	Нет No	1	3,53	11,2	32,6	14,4	213	0,1
29	Нет No	2	0	Нет No	2	3,67	11,1	33,4	10,0	231	0,03
41	Нет No	4	2	1	1	4,36	12,2	37,7	10,0	193	0,02
41	10	2	0	Нет No	1	4,15	11,1	34,1	11,2	218	0,03

Примечание: красным жирным шрифтом отмечены значения, выходящие за пределы нормального диапазона.

Note: values outside the normal range are marked in red bold.

случае были обследованы женщины, поступившие на консультацию в связи с бесплодием и патологий протекания беременности, в то время как в исследование E. Grandone с соавт. [21] включали всех беременных независимо от наличия патологии.

Как правило, клинические и гематологические проявления клональных миелопролиферативных новообразований выявляются у пациентов при увеличении аллельной нагрузки свыше 1–2 %.

Вместе с тем в популяционном проспективном исследовании C. Nielsen с соавт. показано, что у пациентов с минимальным уровнем детектируемой мутации без каких-либо специфических гематологических проявлений наблюдалось прогрессивное увеличение аллельной нагрузки с возрастом и последующим развитием онкогематологического заболевания [22].

Очевидно, выявление даже низких уровней клональных клеток, имеющих мутацию V617F JAK2, поможет раннему выявлению онкологического риска и предупреждению тромбогенных осложнений избыточной миелопролиферации. Хотя прийти к выводу об ассоциации JAK2V617F-позитивного CNIP с бесплодием или большей частотой осложнений беременности на имеющейся выборке не представляется возможным, полученные данные не исключают такой вероятности и требуют дополнительных исследований. Учитывая невысокую стоимость обследования методом пулированных проб, полученные нами данные свидетельствуют в пользу целесообразности скрининга на латентное носительство мутации V617F JAK2 при невынашивании и патологии беременности.

В целом, понимание механизмов, лежащих в основе связи между клональным гемопоэзом, обусловленным соматическими мутациями, и патологией беременности и родов, будет весьма актуально в контексте персонализированной медицины, поскольку это может предоставить ключевую информацию для разработки новых профилактических и терапевтических стратегий.

Заключение / Conclusion

Выполнение скрининга беременных на носительство соматической мутации V617F JAK2 в экономически целесообразной модификации метода тестирования пулированных образцов венозной крови позволило оценить распространенность данной мутации среди обследованного контингента. Среди женщин с различными видами патологии беременности частота выявления мутации V617F JAK2 составила 0,4%.

Использование данного теста может способствовать выявлению лиц с повышенным тромбогенным риском, а также ранней диагностике миелопролиферативных новообразований.

Литература:

1. Silver A., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res.* 2019;141:85–128. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.003.
2. Libby P., Ebert B. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). *Circulation.* 2018;138(7):666–8. DOI: 10.1161/circulationaha.118.034392.
3. Patterson-Fortin J., Moliterno A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: influence of age and gender. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(5):424–31. DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0.
4. Smith B., Savona M., Komrokji R. Challenges in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):1–8. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.019.
5. Skeith L., Carrier M., Robinson S. et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129(8):934–9. DOI: 10.1182/blood-2016-09-728006.
6. Шмаков Р.Г., Полушкина Е.С., Ахмедова А.И. и др. Принципы ведения беременности у женщин с Rh-негативными миелолипролиферативными новообразованиями. *Акушерство и гинекология.* 2017;(12):46–51. DOI: 10.18565/aig.2017.12.46-51.
7. Меликян А.Л., Туркина А.Г., Ковригина А.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология.* 2017;62(прил. 1):1–60. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
8. Robinson S.E., Harrison C.N. The management and outcome of pregnancy in patients with myeloproliferative neoplasms. In: Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy. A guide to management. Eds. H. Cohen, P. O'Brien. London: Springer, 2012. 185–195.
9. Lavi N., Horowitz N., Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2014;10(3):255–66. DOI: 10.2217/whe.14.17.
10. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
11. Tuchayi A., Sheth S., Smith R. The evaluation of cardiac disorders and systemic hypertension in JAK2V617F positive patients at a multicenter institution. *J Hematol Thromb.* 2016;2(1):4. DOI: 10.13188/2380-6842.1000014.
12. Passamonti S., Biguzzi E., Cazzola M. et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):998–1003. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04719.x.
13. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П. и др. Частота обнаружения мутации V617F в гене JAK2 у лиц, перенесших ишемический инсульт. IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика 2017»: сборник трудов. М., 2017. 75–6.
14. Smalberg J., Arends L., Valla D. et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood.* 2012;120(25):4921–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-376517.
15. Ольховский И.А., Карапетян Г.Э., Горбенко А.С. и др. Выявляемость пациентов с онкогенной соматической мутацией янускиназы-2 (V617F JAK2) в рамках программ диспансерного и профилактического осмотров. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016;61(5):275–8. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278.
16. Горбенко А.С., Столяр М.А., Субботина Т.Н. и др. Разработка метода определения аллельной нагрузки соматической мутации V617F в гене JAK2 (янус-киназы-2) в пулах проб венозной крови. *Лабораторная служба.* 2016;5(1):19–25. DOI: 10.17116/labs20165119-25.
17. Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613–7. DOI: 10.1160/TH16-02-0099.
18. Nemer W., Grandis M., Brusson M. Abnormal adhesion of red blood cells in polycythemia vera: a prothrombotic effect? *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S107–S111. DOI: 10.1016/s0049-3848(14)50018-7.
19. Coucelo M., Caetano G., Sevilas T. et al. JAK2V617F allele burden is associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Int J Hematol.* 2014;99(1):32–40. DOI: 10.1007/s12185-013-1475-9.
20. Ольховский И.А., Столяр М.А. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с мутацией в гене JAK2: гендерные отличия и эффект ацетилсалициловой кислоты. *Гематология и трансфузиология.* 2014;59(1):11–4.
21. Grandone E., Colaizzo D., Tiscia G. et al. Impact of common thrombophilias and JAK2 V617F on pregnancy outcomes in unselected Italian women. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):496–501. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04183.x.
22. Nielsen C., Bojesen S., Nordestgaard B. et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica.* 2014;99(9):1448–55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631.

References:

1. Silver A., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Adv Cancer Res.* 2019;141:85–128. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.003.
2. Libby P., Ebert B. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). *Circulation.* 2018;138(7):666–8. DOI: 10.1161/circulationaha.118.034392.
3. Patterson-Fortin J., Moliterno A. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: influence of age and gender. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(5):424–31. DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0.
4. Smith B., Savona M., Komrokji R. Challenges in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):1–8. DOI: 10.1016/j.clml.2018.11.019.
5. Skeith L., Carrier M., Robinson S. et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129(8):934–9. DOI: 10.1182/blood-2016-09-728006.
6. Shmakov R.G., Polushkina E.S., Akhmedova A.I. et al. Principles of pregnancy management in women with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. [Principy vedeniya beremennosti u zhenshchin s Ph-negativnymi mieloproliferativnymi novoobrazovaniyami]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;12:46–51. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.12.46-51.
7. Melikyan A.L., Turkina A.G., Kovrigina A.M. et al. Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). [Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zabolevaniy (istinnaya policitemiya, essencional'naya tromboticemiya, pervichnyj mielofibrozy)]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2017;62(прил. 1):1–60. (In Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-S1-1-60.
8. Robinson S.E., Harrison C.N. The management and outcome of pregnancy in patients with myeloproliferative neoplasms. In: Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy. A guide to management. Eds. H. Cohen, P. O'Brien. London: Springer, 2012. 185–195.
9. Lavi N., Horowitz N., Brenner B. An update on the management of hematologic malignancies in pregnancy. *Womens Health (Lond).* 2014;10(3):255–66. DOI: 10.2217/whe.14.17.
10. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A. et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(2):111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
11. Tuchayi A., Sheth S., Smith R. The evaluation of cardiac disorders and systemic hypertension in JAK2V617F positive patients at a multicenter institution. *J Hematol Thromb.* 2016;2(1):4. DOI: 10.13188/2380-6842.1000014.
12. Passamonti S., Biguzzi E., Cazzola M. et al. The JAK2 V617F mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):998–1003. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04719.x.
13. Mironov K.O., Dunaeva E.A., Dribnokhodova O.P. et al. Frequency of V617F mutation detection in JAK2 gene in persons after ischemic stroke. [Chastota obnaruzheniya mutacii V617F v gene JAK2 u lic,

- perenessih ishemiceskij insul't]. IX Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2017»: sbornik trudov. Moskva, 2017. 75–6. (In Russ.).
14. Smalberg J., Arends L., Valla D. et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2012;120(25):4921–8. DOI: 10.1182/blood-2011-09-376517.
 15. Olkhovskiy I.A., Karapetyan G.E., Gorbenco A.S. et al. The identifiability of patients with carcinogenic somatic mutation of Junus kinase-2 (V617F JAK2) within the framework of programs of dispensary and preventive examinations. [Vyavlyayemost' pacientov s onkogennoj somaticheskoy mutaciej yanuskinazy-2 (V617F JAK2) v ramkah programm dispansernogo i profilakticheskogo osmotrov]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):275–8. (In Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-275-278.
 16. Gorbenco A.S., Stolyar M.A., Subbotina T.N. et al. Developing method for allelic somatic mutations burden of Janus kinase 2 (V617F JAK2) detection in pools of venous blood samples. [Razrabotka metoda opredeleniya allel'noj nagruzki somaticheskoy mutacii V617F v gene JAK2 (yanus-kinazy-2) v pulah prob venoznoj krvi]. *Laboratornaya sluzhba*. 2016;5(1):19–25. (In Russ.). DOI: 10.17116/labs20165119-25.
 17. Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613–7. DOI: 10.1160/TH16-02-0099.
 18. Nemer W., Grandis M., Brusson M. Abnormal adhesion of red blood cells in polycythemia vera: a prothrombotic effect? *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S107–S111. DOI: 10.1016/s0049-3848(14)50018-7.
 19. Coucelo M., Caetano G., Seivas T. et al. JAK2V617F allele burden is associated with thrombotic mechanisms activation in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *Int J Hematol.* 2014;99(1):32–40. DOI: 10.1007/s12185-013-1475-9.
 20. Olkhovskiy I.A., Stolyar M.A. Features of platelet aggregation in patients with JAK2 gene mutation: gender differences and aspirin effect. [Osobennosti agregacionnoj aktivnosti trombocitov u pacientov s mutaciej v gene JAK2: gendernye otlichiya i effekt acetilsalicylovoj kisloty]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014;59(1):11–4. (In Russ.).
 21. Grandone E., Colaizzo D., Tiscia G. et al. Impact of common thrombophilias and JAK2 V617F on pregnancy outcomes in unselected Italian women. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):496–501. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04183.x.
 22. Nielsen C., Bojesen S., Nordestgaard B. et al. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica*. 2014;99(9):1448–55. DOI: 10.3324/haematol.2014.107631.

Сведения об авторах:

Ольховский Игорь Алексеевич – к.м.н., директор Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: krashemcenter@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>.

Гарбер Юлия Григорьевна – зам. главного врача по акушерско-гинекологической работе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. E-mail: kkkc@pericentr.ru.

Горбенко Алексей Сергеевич – биолог Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: al_gorb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>.

Столяр Марина Александровна – биолог Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: marisha_st91@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>.

Миллер Ольга Михайловна – биолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. E-mail: 0406197811@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4363>.

Костина Екатерина Сергеевна – биолог КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. E-mail: kesdal@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-107X>.

Комаровский Юрий Юрьевич – биолог Красноярского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия. E-mail: yurich92@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0569-5502>.

Потылицина Виктория Витальевна – врач клинической лабораторной диагностики КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3168-4105>.

About the authors:

Igor A. Olkhovskiy – MD, PhD, Director of the Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: krashemcenter@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2311-2219>.

Julia G. Garber – Deputy Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: kkkc@pericentr.ru.

Aleksey S. Gorbenco – Researcher, Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: al_gorb@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8756-2660>.

Marina A. Stolyar – Researcher, Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: marisha_st91@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>.

Olga M. Miller – Researcher, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: 0406197811@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-4363>.

Ekaterina S. Kostina – Researcher, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: kesdal@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-107X>.

Yuriy Yu. Komarovskiy – Researcher, Krasnoyarsk branch of National Research Center for Hematology, Health Ministry of Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: yurich92@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0569-5502>.

Victoria V. Potilitsina – Clinical Laboratory Specialist, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3168-4105>.



Биоценоз влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне лечения рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b

А.В. Подгорная, А.Ш. Махмутходжаев

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 634050 Томск, Московский тракт, д. 2

Для контактов: Анна Валерьевна Подгорная, e-mail: an_podgornaya@mail.ru

Резюме

Введение. Предотвращение рецидивов бактериального вагиноза (БВ) во время беременности является актуальными нерешенным вопросом современного акушерства.

Цель исследования: оценка влияния рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b на бактериальное, цитокиновое и антимикробное звенья неспецифического иммунитета влагалища, а также частоту рецидивов БВ во время беременности.

Материалы и методы. В исследование вошли 80 беременных с рецидивирующим БВ, 40 из которых (основная группа) получали лечение рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b в первой половине беременности и в 30 нед беременности дополнительно к стандартной терапии (метронидазол или клиндамицин). Другой половине женщин (контрольная группа) данный препарат интерферона не назначали. У всех пациенток изучали частоту рецидивов БВ, оценивали бактериальный состав, уровень β -дефензина-2 (HBD-2), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона- γ (INF- γ) в смывах из влагалища в III триместре беременности.

Результаты. Назначение препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b беременным с рецидивирующим БВ способствовало снижению частоты повторных эпизодов заболевания в 3 раза, увеличению содержания лактобактерий ($7,24 \pm 0,33$ и $7,03 \pm 0,40$ у пациенток с интерферонотерапией и без нее соответственно; $p = 0,013$) преимущественно за счет *Lactobacillus crispatus* ($7,14 \pm 0,69$ у женщин, получивших интерферон альфа-2b, в сравнении с $6,36 \pm 0,95$ у пациенток со стандартной терапией; $p = 0,003$) и уменьшению количества отдельных видов анаэробов. Также использование интерферона альфа-2b для лечения беременных с рецидивирующим БВ приводило к увеличению содержания IL-1 β в 2,5 раза, IL-6 – в 3,5 раза, IL-10 – в 1,5 раза, INF- γ – в 2 раза, HBD-2 – в 4 раза.

Заключение. Лечение рецидивирующего БВ во время беременности с использованием рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b, направленное на улучшение показателей неспецифического иммунитета влагалища, способствует снижению частоты развития рецидивов БВ.

Ключевые слова: рецидивирующий бактериальный вагиноз, беременность, антимикробные пептиды, β -дефензин-2, цитокины, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b

Статья поступила: 09.07.2019; **в доработанном виде:** 12.08.2019; **принята к печати:** 13.09.2019.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш. Биоценоз влагалища у беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом на фоне лечения рекомбинантным человеческим интерфероном альфа-2b. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2019;13(3):211–216. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.211-216.

Vaginal biocenosis in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis after treatment with recombinant human interferon alpha-2b

Anna V. Podgornaya, Alisher Sh. Makhmutkhodzhaev

Siberian State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
2 Moskovskiy trakt, Tomsk 634050, Russia

Corresponding author: Anna V. Podgornaya, e-mail: an_podgornaya@mail.ru

Abstract

Introduction. Preventing recurrent bacterial vaginosis (BV) during pregnancy is an important issue in current obstetrics.

Aim: to assess the effect of recombinant human interferon alpha-2b on the incidence of recurrent BV during pregnancy and on the bacterial, cytokine, and antimicrobial components of the nonspecific vaginal immunity.

Materials and methods. The study included 80 pregnant women with recurrent BV, 40 of whom (the main group) were treated with recombinant human interferon alpha-2b in the first half of pregnancy and after 30 weeks of pregnancy in addition to standard therapy (metronidazole or clindamycin). The other 40 women (control group) did not receive this interferon drug. Patients of the both groups were examined for the rate of BV recurrence and also tested for their vaginal bacteria and levels of β -defensin-2 (HBD-2), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), and interferon- γ (INF- γ) in the third trimester of pregnancy.

Results. Treatment with recombinant human interferon alpha-2b led to a 3-fold reduction in the occurrence of repeated episodes of BV and an increase in the content of lactobacilli (7.24 ± 0.33 and 7.03 ± 0.40 in patients with interferon therapy and without it, respectively; $p = 0.013$) mainly due to *Lactobacillus crispatus* (7.14 ± 0.69 in women who received interferon alpha-2b, compared with 6.36 ± 0.95 in patients on standard therapy; $p = 0.003$) and a decrease in the number of some types of anaerobes. Also, the use of interferon alpha-2b in pregnant women with recurrent BV led to an increase in the content of IL-1 β by 2.5 times, IL-6 by 3.5 times, IL-10 by 1.5 times, INF- γ by 2 times, and HBD-2 by 4 times.

Conclusion. Treatment of recurrent BV during pregnancy with recombinant human interferon alpha-2b, aimed at boosting the nonspecific vaginal immunity helps reduce the incidence of recurrent BV.

Key words: recurrent bacterial vaginosis, pregnancy, antimicrobial peptides, β -defensin-2, cytokines, recombinant human interferon alpha-2b

Received: 09.07.2019; in the revised form: 12.08.2019; accepted: 13.09.2019.

Conflict of interests

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

For citation: Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.Sh. Vaginal biocenosis in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis after treatment with recombinant human interferon alpha-2b. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):211–216. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.211-216.

Введение / Introduction

Ведение беременных с рецидивирующим бактериальным вагинозом (БВ) является нерешенным вопросом как в рамках профилактики развития осложнений периода гестации, так и предотвращения повторных эпизодов заболевания. Среди уже существующих методов коррекции биоценоза полового тракта и предупреждения рецидивов БВ выделяют несколько

направлений: восстановление pH влагалища, увеличение процентного содержания лактобактерий, а также улучшение неспецифического иммунитета репродуктивного тракта [1].

Препараты кислот за счет восстановления pH влагалища и иммунокорригирующей активности создают благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий и губительные для анаэробов [2–4].

Ограничением применения средств этой группы является зависимость их действия от метаболизма и скорости всасывания вагинальной слизистой оболочкой [1]. Препараты лактобактерий помимо замещения дефицитного компонента флоры влагалища при БВ также способны активировать клеточное и цитокиновое звено иммунитета, конкурировать с патогенами за адгезию и питательные вещества, продуцировать бактериоцины, муцин и модифицировать токсины других микроорганизмов [5–10]. С другой стороны, спорным вопросом остается выбор «идеального» штамма лактобактерий, способного сохранять жизнедеятельность в условиях женского организма, определение оптимальной дозировки, продолжительности и режима приема пробиотиков [6].

Дополнительным ограничивающим фактором к повсеместному применению вышеперечисленных средств является отсутствие должного эффекта лечения на долговременный период в условиях нарушенного иммунитета слизистых репродуктивного тракта. В связи с этим при лечении БВ была показана способность препаратов интерферона поддерживать состояние микробиоценоза после применения антимикробных препаратов, в том числе уменьшая частоту рецидивов заболевания [11].

Цель исследования: оценка влияния рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b на бактериальное, цитокиновое и антимикробное звено неспецифического иммунитета влагалища, а также частоту рецидивов БВ во время беременности.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное, контролируемое, интервенционное, рандомизированное исследование с включением 80 беременных.

Критерии включения и исключения

Критерии включения: возраст старше 18 лет; срок гестации – 13–20 нед; рецидивирующий БВ в период ремиссии; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела репродуктивного тракта вирусной и грибковой этиологии, а также аэробный вагинит.

Группы сравнения

Все пациентки наблюдались врачами женской консультации и проходили лечение метронидазолом или клиндамицином при возникновении рецидива БВ. Учитывая отсутствие схем противорецидивного лечения БВ во время беременности в существующих российских и зарубежных рекомендациях, нами было предложено дополнительно к основному лечению с лечебной целью использовать препарат рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b двумя курсами. На первом этапе пациентки получали данное

лечение в сроке 13–20 нед дополнительно к стандартной терапии (метронидазол или клиндамицин). В связи с различным сроком возникновения рецидивов у пациенток повторный курс интерферона назначали в сроке гестации 30 нед. В группу 1 (основная) вошли 40 пациенток, проходившие лечение БВ препаратом интерферона альфа-2b по 1 суппозиторию (250 тыс. МЕ) интравагинально дважды в день на протяжении 10 дней. Из 40 пациенток, получавших противомикробный препарат (метронидазол или клиндамицин) без интерферона в момент рецидива заболевания была сформирована группа 2 (контрольная).

Методы исследования

Обследование вошедших в исследование женщин проводили в III триместре беременности (33–34 нед). Во время гинекологического осмотра осуществляли забор смывов из влагалища для анализа бактериального состава, содержания β -дефензина-2 (HBD-2), интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерферона- γ (INF- γ). Оценку микрофлоры влагалища и определение уровня HBD-2 и цитокинов проводили согласно ранее описанной методике [12].

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли в программе Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные с нормальным распределением оценивали посредством среднего со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). В случае ненормального распределения использовали медиану и интерквартильный интервал ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Частоту рецидивов БВ оценивали в процентах. Сравнение качественных переменных осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона, количественных – t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

При включении в исследование средний срок беременности пациенток соответствовал $14,8 \pm 2,4$ нед (от 13 до 20 нед). Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил 27 ± 5 лет), сроку гестации и количеству предшествовавших беременностей и родов.

Лечение с использованием препарата рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b пациенток ни в одном случае не вызвало значимых нежелательных эффектов, требующих отмены препарата.

Сравнение частоты лабораторных критериев БВ в III триместре беременности у пациенток основной и

контрольной групп значимых различий не выявило. В то же время обращало на себя внимание сохранение повышенного pH влагалищного содержимого у большинства женщин (табл. 1).

Намного реже в обеих группах обнаруживали положительный аминный тест и присутствие ключевых клеток. Аналогичные показатели лабораторных критериев дисбиоза были показаны в ранее опубликованной работе у женщин в первой половине беременности [12].

Таким образом, биоценоз влагалища у беременных с рецидивирующим БВ характеризуется сохранением повышенного pH у большинства женщин в III триместре гестации, что возможно связано с особенностями бактериального состава.

Оценка микрофлоры влагалища в III триместре гестации выявила более высокую общую бактериаль-

ную массу, концентрацию общего количества лактобацилл и *Lactobacillus crispatus* при интерферонотерапии и отсутствие значимых различий в содержании *Lactobacillus iners* (табл. 2). При этом у женщин основной группы среди лактобактерий преобладали *Lactobacillus crispatus* в сравнении с *Lactobacillus iners* у пациенток контрольной группы.

Несмотря на улучшение лактобациллярного состава микрофлоры влагалища после интерферонотерапии, у большинства пациенток группы 1 ($n = 24$, 60 %) поддерживался умеренный дисбиоз, характеризовавшийся снижением доли лактобактерий в общей бактериальной массе менее 80 %. Одновременно с этим в случае нормобиоценоза в качестве доминирующего штамма лактобактерий выступала *Lactobacillus crispatus* (*Lactobacillus crispatus* – Ig = $7,39 \pm 0,31$, *Lactobacillus*

Таблица 1. Частота выявления лабораторных критериев бактериального вагиноза у обследованных беременных в 33–34 недели гестации.

Table 1. Incidence of bacterial vaginosis (according to the laboratory findings) in the examined pregnant women at 33–34 weeks of gestation.

Критерий Criterion	Группа 1 Group 1 ($n = 40$) n (%)	Группа 2 Group 2 ($n = 40$) n (%)	p
pH влагалища > 4,4 Vaginal pH > 4,4	24 (60 %)	28 (70 %)	0,453
Ключевые клетки Key cells	4 (10 %)	5 (13 %)	0,723
Положительный аминный тест Positive amino test	7 (18 %)	10 (25 %)	0,412

Таблица 2. Микробный состав влагалища у обследованных беременных в 33–34 недели гестации ($M \pm \sigma$).

Table 2. Microbial composition of the vagina in the examined pregnant women at 33–34 weeks of gestation ($M \pm \sigma$).

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 ($n = 40$)	Группа 2 Group 2 ($n = 40$)	p
Общая бактериальная масса, Ig Total bacterial mass, Ig	$7,47 \pm 0,27$	$7,31 \pm 0,34$	0,022
<i>Lactobacillus spp.</i> , Ig	$7,24 \pm 0,33$	$7,03 \pm 0,40$	0,013
<i>Lactobacillus crispatus</i> , Ig	$7,14 \pm 0,69$	$6,36 \pm 0,95$	0,003
<i>Lactobacillus iners</i> , Ig	$6,66 \pm 0,94$	$6,73 \pm 0,82$	0,736
<i>Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.</i> , IgN-IgОБМ	$-0,87 \pm 0,21$	$-0,73 \pm 0,21$	0,007
<i>Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.</i> , IgN-IgОБМ	$-0,99 \pm 0,35$	$-0,78 \pm 0,13$	0,004

Примечание: IgN-IgОБМ – относительное число отдельных видов бактерий рассчитывали путем вычисления разницы десятичных логарифмов между значениями конкретного микроорганизма/группы микроорганизмов и общей бактериальной массы (ОБМ).

Note: IgN-Ig OBM – the relative number of individual bacterial species was calculated as the difference in decimal logarithms of the presence of a specific microorganism (or a group of microorganisms) and total bacterial mass (OBM).

Таблица 3. Содержание цитокинов и β -дефензина-2 (HBD-2) во влагалище обследованных беременных в 33–34 недели гестации (Me [Q₂₅; Q₇₅]).

Table 3. The level of cytokines and β -defensin-2 (HBD-2) in the vagina of examined pregnant women at 33–34 weeks of gestation (Me [Q₂₅; Q₇₅]).

Показатель, пг/мл Parameter, pg/ml	Группа 1 Group 1 (n = 40)	Группа 2 Group 2 (n = 40)	p
IL-1 β	72,7 [25,5; 98,6]	29,5 [0,0; 90,8]	0,031
IL-4	0,0 [0,0; 95,3]	0,0 [0,0; 146,6]	0,363
IL-6	3,2 [0,0; 23,3]	3,2 [0,0; 6,4]	0,005
IL-8	0,0 [0,0; 43,2]	0,0 [0,0; 70,9]	0,981
IL-10	16,0 [0,0; 43,2]	10,4 [0,0; 24,6]	0,044
INF- γ	7,6 [0,0; 14,3]	4,3 [0,0; 6,7]	0,028
HBD-2	783,0 [255,5; 992,0]	200,0 [0,0; 744,5]	0,011

iners – Ig = 5,36 $\pm$ 0,99; p = 0,007) в сравнении с *Lactobacillus iners* при дисбиозе (*Lactobacillus crispatus* – Ig = 6,60 $\pm$ 0,97, *Lactobacillus iners* – Ig = 7,09 $\pm$ 0,34; p < 0,001).

Оценка анаэробного состава микрофлоры влагалища у беременных с рецидивирующим БВ в III триместре гестации (табл. 2) показала сохранявшееся увеличение относительного количества отдельных видов (*Megasphaera*, *Veilonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrihia*, *Fusobacterium*), как и в первой половине гестации без статистически значимой разницы в содержании других видов анаэробов [12]. При этом у женщин, прошедших лечение интерфероном альфа-2b, содержание данных видов анаэробов было значимо меньше по сравнению с группой пациенток без данной терапии.

Таким образом, назначение препарата интерферона альфа-2b беременным с рецидивирующим БВ приводило к увеличению содержания лактобактерий за счет *Lactobacillus crispatus* в III триместре гестации и уменьшению количества отдельных видов анаэробов. Тем не менее сохранение высокой концентрации *Lactobacillus iners* возможно является причиной смещения кислотности влагалища в щелочную сторону и присутствия у большинства женщин умеренного дисбиоза влагалища.

Анализ цитокинового и антимикробного звеньев неспецифического иммунитета влагалища выявил наиболее высокое содержание IL-1 β , IL-6, IL-10, INF- γ , HBD-2 у женщин после интерферонотерапии (табл. 3).

Литература:

- Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Бактериальный вагиноз: видимые горизонты проблемы и перспективы диагностики и лечения бактериального вагиноза: что говорят эксперты. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2014;(3):47–57.
- Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е. Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроразнообразия влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2014;(12):31–6.
- Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol.* 2015;15:276. DOI: 10.1186/s12866-015-0608-0.
- Zodzika J., Rezeberga D., Donders G. et al. Impact of vaginal ascorbic acid on abnormal vaginal microflora. *Archiv Gynecol Obstet.* 2013;288(5):1039–44. DOI: 10.1007/s00404-013-2876-y.

5. Пробиотики и пребиотики. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. *World Gastroenterology Organisation*, 2017. 37 с. Режим доступа: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
6. McFarland L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(8):e005047. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005047.
7. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol*. 2013;36(3):229–38.
8. Духанина М.В., Мазуркевич М.В., Фирсова Т.А. и др. Пути решения проблемы бактериального вагиноза в практике врача акушера-гинеколога. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1):101–8. DOI: 10.18565/aig.2016.1.101-108.
9. Stute P., May T.W., Masur C., Schmidts-Winkler I.M. Efficacy and safety of non-hormonal remedies for vaginal dryness: open, prospective, randomized trial. *Climacteric*. 2015;18(4):582–9. DOI: 10.3109/13697137.2015.1036854.
10. Тихомиров А.Л., Казенасhev В.В., Сарсания С.И., Тускаев К.С. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе. *Медицинский совет*. 2017;(2):66–8.
11. Провоторова Т.В., Минаев Н.Н. Применение препарата интерферона альфа в комбинированной терапии бактериального вагиноза. *Доктор.Ру*. 2015;(S2):25–8.
12. Подгорная А.В., Махмутходжаев А.Ш., Кох Л.И. и др. Неспецифический иммунитет влагалища у беременных женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(1). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26028>.

References:

1. Makletsova S.A., Ryabinkina T.S. Bacterial vaginosis: the visible horizons of the problem and the prospects for the diagnosis and treatment of bacterial vaginosis: what experts say. [Bakterial'nyj vaginoz: vidimye gorizonty problemy i perspektivy diagnostiki i lecheniya bakterial'nogo vaginoza: chto govoryat eksperty]. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak*. 2014;(3):47–57. (In Russ.).
2. Kira E.F., Molchanov O.L., Semenova K.E. Biological role of lactic acid in the stability of the vaginal microecosystem. [Biologicheskaya rol' molochnoj kisloty v obespechenii stabil'nosti mikroekosistemy vlagalishcha]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(12):31–6. (In Russ.).
3. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol*. 2015;15:276. DOI: 10.1186/s12866-015-0608-0.
4. Zdzika J., Rezeberga D., Donders G. et al. Impact of vaginal ascorbic acid on abnormal vaginal microflora. *Archiv Gynecol Obstet*. 2013;288(5):1039–44. DOI: 10.1007/s00404-013-2876-y.
5. Probiotics and prebiotics. Global Practical Recommendations of the World Gastroenterological Organization. [Probiotiki i prebiotiki. Global'nye prakticheskie rekomendacii Vsemirnoj Gastroenterologicheskoy Organizacii]. *World Gastroenterology Organisation*, 2017. 37 s. (In Russ.). Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.
6. McFarland L.V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(8):e005047. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005047.
7. Mastromarino P., Vitali B., Mosca L. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol*. 2013;36(3):229–38.
8. Dukhanina M.V., Mazurkevich M.V., Firsova T.A. et al. Ways to solve the problems of bacterial vaginosis in practice of an obstetrician/gynecologist's practice. [Puti resheniya problemy bakterial'nogo vaginoza v praktike vracha akushera-ginekologa]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(1):101–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.1.101-108.
9. Stute P., May T.W., Masur C., Schmidts-Winkler I.M. Efficacy and safety of non-hormonal remedies for vaginal dryness: open, prospective, randomized trial. *Climacteric*. 2015;18(4):582–9. DOI: 10.3109/13697137.2015.1036854.
10. Tikhomirov A.L., Kazenashv V.V., Sarsaniya S.I., Tuskaev K.S. Prebiotic correction in bacterial vaginosis. [Prebioticheskaya korekciya pri bakterial'nom vaginoze]. *Medicinskij sovet*. 2017;(2):66–8. (In Russ.).
11. Provotorova T.V., Minaev N.N. Interferon alfa as part of combination treatment for bacterial vaginosis. [Primenenie preparata interferona al'fa v kombinirovannoj terapii bakterial'nogo vaginoza]. *Doktor.Ru*. 2015;(S2):25–8. (In Russ.).
12. Podgornaya A.V., Makhmutkhodjaev A.Sh., Koch L.I. et al. Nonspecific vaginal immunity in pregnant women with recurrent bacterial vaginosis. [Nespecificeskij immunitet vlagalishcha u beremennyh zhenshchin s recidiviruyushchim bakterial'nyim vaginozom]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(1). (In Russ.). Available at: <https://science-education.ru/en/article/view?id=26028>.

Сведения об авторах:

Подгорная Анна Валерьевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия. E-mail: an_podgornaya@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4010-6187>. Researcher ID: O-2754-2016.

Махмутходжаев Алишер Шавкатович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия. E-mail: alishertomsk@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7541-0317>.

About the authors:

Anna V. Podgornaya – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Tomsk, Russia. E-mail: an_podgornaya@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4010-6187>. Researcher ID: O-2754-2016.

Alisher Sh. Makhmutkhodzaev – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Tomsk, Russia. E-mail: alishertomsk@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7541-0317>.



Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных

Э.А. Баяндурян¹, Н.В. Самбунова², Е.В. Аничкова²,
А.С. Шкода³, В.О. Бицадзе²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

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

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова
Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44

Для контактов: Наталья Викторовна Самбунова, e-mail: nsamburova@bk.ru

Резюме

Инсульт – тяжелое тромботическое осложнение, которое в репродуктивном возрасте может возникать и во время беременности. Физиологические изменения организма, возникающие в период гестации, в родах и послеродовом периоде, предрасполагают к развитию тромботических осложнений. Однако истинные причины нарушения мозгового кровообращения остаются неизученными. Более половины инсультов возникает в отсутствие явных факторов риска. В статье рассмотрены основные этиопатогенетические механизмы нарушения мозгового кровотока и факторы, способствующие развитию этого осложнения у беременных.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, беременность, факторы риска, физиологические изменения, антифосфолипидный синдром, ADAMTS-13

Статья поступила: 04.08.2019; **в доработанном виде:** 10.09.2019; **принята к печати:** 19.09.2019.

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: Баяндурян Э.А., Самбунова Н.В., Аничкова Е.В., Шкода А.С., Бицадзе В.О. Этиопатогенетические факторы риска развития инсульта у беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):217–226. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226.

Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women

**Emmanuela A. Bayanduryan¹, Natalya V. Samburova², Elizaveta V. Anichkova²,
Andrey S. Shkoda³, Victoria O. Bitsadze¹**

¹ Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
4 Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

² Sechenov University; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³ City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow City Healthcare Department;
2/44 Salyama Adilya St., Moscow 123423, Russia

Corresponding author: Natalya V. Samburova, e-mail: nsamburova@bk.ru

Abstract

Stroke is a severe thrombotic condition that can occur in women of reproductive age during their pregnancy. Physiological changes that occur during gestation, childbirth and the postpartum period predispose a woman to the development of thrombotic complications. However, the true causes of cerebrovascular accidents are not fully understood. More than 50 % of strokes occur in the absence of obvious risk factors. The article reviews etiological and pathogenetic mechanisms of cerebral blood flow disorders and factors contributing to this condition in pregnant women.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, pregnancy, risk factors, physiological changes, antiphospholipid syndrome, ADAMTS-13

Received: 04.08.2019; **in the revised form:** 10.09.2019; **accepted:** 19.09.2019.

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: Bayanduryan E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., Shkoda A.S., Bitsadze V.O. Etiopathogenetic risk factors for stroke in pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):217–226. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.217-226.

Введение / Introduction

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — одно из наиболее опасных для жизни в общеклинической практике, накладывающих значительное бремя на здравоохранение [1–4]. В России заболеваемость инсультом занимает второе место среди всех причин смертности, составляя 3,4 на 1000 человек в год [5]. В репродуктивном возрасте частота инсультов относительно невелика. Согласно эпидемиологическим данным, среди лиц в возрасте до 35 лет инсульты диагностируются чаще у женщин, чем у мужчин, и характеризуются более тяжелыми последствиями [6].

До 35 % инсультов у женщин в возрасте от 15 до 45 лет связаны с гестационным периодом [7]. По последним данным, частота этой патологии у беременных и родильниц составляет от 4 до 41 на 100 тыс. родов [8]. Опубликованная ранее информация о распространенности инсультов в гестационном периоде характеризовалась широким разбросом — от 4,3 до 210 случаев на

100 тыс. родов [7, 9], что было связано с различиями в определении критериев, применяемых методах диагностики нарушения мозгового кровообращения и недостаточными выборками [8]. Несмотря на то что развитие инсульта у беременных считается явлением редким, оно имеет особое значение в связи с тяжестью патологии, инвалидизацией пациенток и повышением материнской и перинатальной смертности [10, 11].

В последние годы наблюдается повышение интереса к проблеме инсультов, ассоциированных с беременностью. Отмечен рост частоты этого осложнения, что вероятно обусловлено внедрением визуализирующих методов и повышением возможностей диагностики нарушений кровообращения и их последствий, увеличением частоты заболеваний, предрасполагающих к циркуляторным нарушениям (избыточный вес, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром и др.), а также широким использованием репродуктивных технологий. Так, в

США частота инсультов во время беременности и в раннем послеродовом периоде за 12 лет (с 1994 по 2007 гг.) увеличилась на 47 и 83 %, соответственно. В последнее десятилетие продолжается рост частоты заболеваемости инсультами в акушерской практике [8], что представляет собой серьезную проблему и требует глубокого и детального изучения.

В большинстве случаев (около 90 %) инсульт развивается в III триместре беременности и в послеродовом периоде [6, 10, 12]. Данные о том, какой из типов инсультов (ишемический или геморрагический) у беременных и родильниц встречается чаще, противоречивы [13, 14]. Результаты исследований последних лет демонстрируют большую частоту нарушений мозгового кровообращения в период гестации по ишемическому типу, чем по геморрагическому – 3,9 на 100 тыс. родов и 1,7 на 100 тыс. родов, соответственно [15].

Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

Непосредственной причиной ишемического инсульта могут стать тромбозы, эмболии, спазм сосудов головного мозга и гипоперфузия. Основные возможные патогенетические механизмы развития ишемического инсульта, согласно Методическим рекомендациям по ОНМК (2000), включают [16]:

- атеротромботический, связанный с тромбозом, возникающим на фоне атеросклероза церебральных артерий крупного и среднего калибра;
- кардиоэмболический, что более характерно для пациентов с заболеваниями сердца;
- гемодинамический, связанный с резким снижением артериального давления (АД);
- лакунарный, обусловленный поражением небольших перфорирующих артерий, возникающим, как правило, на фоне повышенного АД;
- инсульт по типу гемореологической микроокклюзии, связанный с нарушениями микроциркуляции на фоне изменений системы гемостаза и фибринолиза.

Отмечено, что если у лиц пожилого возраста основной причиной инсульта служит атеросклероз как причина тромбоза мозговых сосудов и ишемического некроза мозга, который нередко возникает на фоне целого ряда длительно существующих хронических заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, то для инсультов у беременных этот фактор значительно менее значимый. Атеросклеротические поражения сосудов мозга были выявлены только в 15–25 % случаев фатального инсульта [5].

Патогенез геморрагического инсульта связан с аномалиями сосудов на фоне повышенного АД. Основная причина – разрыв сосудов в местах артериальных аневризм и различного вида мальформаций (артериовенозных, кавернозных). Реже встречается синус-тромбоз, часто обусловленный наследственной тромбофилией [17].

Факторы риска / Risk factors

Факторы риска инсультов при беременности те же, что и у небеременных; они включают артериальную гипертензию, атеросклероз, курение, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, фибрилляцию предсердий, мигрень, системные заболевания соединительной ткани [6, 18].

Среди факторов, повышающих частоту инсульта, можно выделить общие факторы риска – это возраст (беременность и роды в позднем репродуктивном периоде), курение, большое число беременностей и родов в анамнезе, наличие коморбидных заболеваний (инфекционных, соматических, связанных с нарушением обмена веществ) и специфические, среди которых васкулопатии, эмболии, гематологические нарушения (табл. 1).

Возраст

Частота инсультов увеличивается с возрастом беременной – от 30 случаев на 100 тыс. при возрасте до 20 лет до 90,5 на 100 тыс. при возрасте больше 40 лет [20, 21]. Сообщается о среднем возрасте пациенток с инсультом во время беременности 29–30 лет и о преобладании повторнородящих над первородящими в соотношении 2:1 [22]. Отмечено, что у женщин, родивших в более позднем возрасте (после 40 лет), повышен риск развития геморрагического инсульта после завершения периода гестации [20].

Этнические факторы

Данные общенационального анализа, проведенного в США, показали, что этническая принадлежность влияет на частоту инсульта, связанного с беременностью: она выше у женщин афроамериканского происхождения, чем у белых женщин и латиноамериканок [13, 20]. Возможным объяснением повышения частоты инсультов в группе женщин афроамериканского происхождения является высокий процент многоплодных родов.

Количество родов

Многоплодные беременности имеют более высокий риск инсульта в связи с чаще немолодым возрастом и наличием сопутствующей патологии. В этой группе в 2,5 раза чаще, чем у остальных женщин присутствуют такие заболевания как железодефицитная анемия, заболевания почек, артериальная гипертензия, ожирение, варикозная болезнь, которые создают благоприятный фон для развития осложнений беременности [23]. Помимо этого, повышенный риск может быть связан с нередко неправильным образом жизни, вредными привычками, длительным воздействием различных стрессов и общим старением организма.

Вредные привычки

Роль курения как фактора риска развития инсульта отмечена в работе М. Girot, где было показано, что до 25 % всех инсультов были связаны с курением, у молодых людей достигая 50 % ишемических инсуль-

Таблица 1. Факторы риска инсульта во время беременности и послеродовом периоде [19].

Table 1. Risk factors for stroke during pregnancy and the puerperium [19].

Общие факторы риска	Специфические факторы риска
• Возраст беременной (старший) • Многорожавшие • Курение • Наличие коморбидных заболеваний: - инфекция, - гипертензия, - преэклампсия, - нарушения кислотно-основного состояния	• Васкулопатия: - внутричерепная аневризма; - артериовенозная мальформация; - венозный синус-тромбоз; - диссекция артерии; - атеросклероз; - васкулиты; - системная красная волчанка; - болезнь Тея-Сакса; - болезнь мойя-мойя; - мигрень • Эмболия: - жировая или воздушная; - парадоксальная; - перипартальная кардиомиопатия; - фибрилляция предсердий; - эндокардиты • Гематологические нарушения: - серповидно-клеточная анемия; - антикардиолипидный и волчаночный антикоагулянт; - полицитемия; - мутация V фактора Лейдена; - дефицит протеина S, C или дефицит антитромбина III (АТ-III); - антифосфолипидные антитела (АФА); - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) • Кокаиновая наркомания

тов криптогенного генеза [24]. Аналогичные результаты получили отечественные исследователи [22]: в группе пациенток с инсультами изучаемый фактор присутствовал у 35,5 % против 13,3 % в контрольной группе ($p < 0,05$). Компоненты табака ответственны за эндотелиопатию и соответственно могут провоцировать тромботические события [13, 25].

Сопутствующие заболевания

Развитие инсульта в период гестации тесно связано с наличием соматической патологии: заболевания сердца, в том числе врожденные и приобретенные пороки [26], артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, васкулиты, системная красная волчанка, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитопения и др. [6, 17, 22].

Улучшение управления некоторыми хроническими состояниями (врожденные пороки сердца, аутоиммунные нарушения) способствует увеличению числа беременных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [27].

Статистические расчеты демонстрируют большую частоту хронических заболеваний (три и более) у беременных, перенесших инсульт, чем в группе с физиологически протекавшей беременностью ($p < 0,05$). Каждая пятая пациентка с инсультом страдает ожирением, артериальной гипертензией и/или заболеваниями

венозной системы, у 29 % была выявлена анемия различного генеза [5, 12, 22].

При оценке соматического статуса у беременных с инсультами наиболее часто (32 %) выявляется артериальная гипертензия [5]. Риск развития инсульта у беременных с артериальной гипертензией в 6–9 раз выше по сравнению с женщинами с нормальным АД [5, 17].

Особую группу по развитию артериальных тромбозов во время беременности составляют пациентки с патологией клапанов сердца (пролапс митрального клапана с выраженной регургитацией, ревматические пороки), нарушением ритма, дефектами перегородок сердца и овального окна. При бактериальном эндокардите частота церебральной тромбозов составляет 20 % [28]; при фибрилляции предсердий риск тромбозов головного мозга составляет 5–10 % [29]; открытое овальное окно (установленный фактор риска криптогенного инсульта в молодом возрасте) обнаруживается в 50 % случаев [30].

Тромбоцитопения как фактор риска инсульта при беременности может быть проявлением антифосфолипидного синдрома (АФС), HELLP-синдрома, ДВС-синдрома. При указанных синдромах может наблюдаться активация тромбоцитов, развитие состояния гиперагрегации, потребления тромбоцитов и формирование протромботического потенциала [18].

Лекарственная терапия

В последнее время отмечен интерес к вопросу о взаимосвязи между применением препаратов гормональной терапии (гормональная контрацепция, заместительная гормональная терапия, подготовка к экстракорпоральному оплодотворению – ЭКО) и риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и инсульта. При использовании оральных контрацептивов риск ВТЭ и инсульта повышен в 3–5 раз [31, 32].

Применение гормональных препаратов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) показало тенденцию к увеличению риска инсульта у женщин после индукции овуляции в 1,25 раза по сравнению с группой контроля [13]. В проспективном когортном исследовании отмечено повышение риска ишемического инсульта в 1,33 раза после неудач ВРТ. В механизмах повышения риска предполагается, что гиперстимуляция яичников способствует водно-электролитным нарушениям и гиперкоагуляции [9]. Кроме того, следует учитывать влияние применяемых в циклах ЭКО высоких доз гормонов (эстрогенов), что способствует увеличенной продукции факторов свертываемости крови [22].

Осложнения, связанные с беременностью и родами

ОНМК может возникать в отсутствие какой-либо соматической патологии вследствие осложненного течения беременности [5]. Осложнения, связанные с беременностью и родами, такие как тяжелые формы преэклампсии, акушерские кровотечения, послеродовые септические осложнения, переливание крови, реже хориокарцинома, эмболия околоплодными водами или воздухом являются отдельными, специфическими провоцирующими факторами инсульта [8].

Риск инсульта (как ишемического, так и геморрагического) значительно повышен у пациенток с тяжелой преэклампсией [8, 11, 33]. У 25–45 % пациенток с инсультом беременность протекала с преэклампсией и эклампсией [6]. Патогенез развития инсульта в условиях преэклампсии продолжает обсуждаться. Предполагается ряд механизмов: формирование эндотелиальной дисфункции; нарушение ауторегуляции сосудов головного мозга и повышение перфузионного давления, что ведет к баротравме и повреждению сосудов; гемоконцентрация; активация коагуляционного каскада и воспалительного ответа с развитием ДВС-синдрома и формированием микротромбоза и полиорганной недостаточности.

Эклампсия как фактор риска развития ишемических и геморрагических инсультов выявлялась у 47 % женщин с негеморрагическим инсультом и у 44 % женщин с интрапаренхимальным кровоизлиянием. У 37 % беременных геморрагический инсульт произошел в результате разрыва мальформированных сосудов [8]. В последнее время в акушерской практике разрывы мальформированных сосудов у пациенток как причины инсультов стали обнаруживаться все чаще (до 57,1 %).

Риск инсульта в послеродовом периоде выше у женщин после оперативного родоразрешения (в среднем 34,3 на 100 тыс. родов) по сравнению с физиологическими родами (7,1 на 100 тыс.). В исследовании, проведенном в Тайване, повышенный риск послеродового инсульта у женщин, перенесших кесарево сечение, сохранялся до 12 мес после родов [13].

Подобные результаты можно объяснить, с одной стороны, тем, что кесарево сечение чаще проводится женщинам, уже имеющим какую-либо патологию. С другой стороны, само оперативное вмешательство способствует гиперкоагуляции, что может также объяснить повышенный риск инсульта [22].

Беременность как фактор риска инсульта

По данным разных авторов, беременность сама повышает риск развития инсульта в 5–14 раз [7]. Большая частота инсультов у беременных в сравнении с небеременными связана с физиологическими изменениями в организме женщины. Эти изменения носят адаптивный характер и обеспечиваются увеличением продукции гормонов, необходимых для создания оптимальных условий для прогрессирования беременности и роста плода [34].

С наступлением беременности у женщин происходят существенные перестройки в сердечно-сосудистой системе, включая и мозговое кровообращение: увеличивается объем циркулирующей плазмы, изменяется тонус сосудов, активность факторов системы гемостаза [13, 20].

Эти изменения направлены на обеспечение нормального плодового и плацентарного кровотока, до половины из них происходит уже в первые 10 недель беременности, но максимально выражены они в конце II и в III триместре беременности. АД вследствие снижения сосудистой резистентности уменьшается в течение первых 7 недель беременности, достигая самых низких значений к 24–32 неделям, после чего начинает прогрессивно повышаться до первоначальных значений к моменту родов. Во время родов сердечный выброс и частота сердечных сокращений возрастают на 30 % с последующим снижением в первые дни после родов и нормализацией через 6–12 недель [8].

Для беременности характерны не только изменения гемодинамики, но и свойств и состава крови. Беременность сопровождается гиперкоагуляцией, что обусловлено повышением прокоагулянтных факторов VII, IX, X, XII и XIII, фибриногена и фактора Виллебранда (vWF) в крови [5], снижением активности естественных антикоагулянтов – протеинов S, C, AT-III, особенно в III триместре. Активность фибринолиза снижается из-за увеличения содержания в крови сывороточного ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и плацентарного PAI типа 2 (PAI-2). Все эти изменения (гиперкоагуляция, гипофибринолиз и тенденция к стазу крови) способствуют усиленному гиперкоагуляционному статусу преимущественно в III триместре, во время

родов и в послеродовом периоде. Именно в это время, по эпидемиологическим данным, регистрируется наиболее высокая частота инсультов [35].

Фактором, способствующим риску развития тромбоза в послеродовом периоде, является реакция на хирургическую травму и кровоизлияние в родах [10, 22].

Таким образом, физиологические изменения, характерные для беременности, предрасполагают к развитию инсульта во время гестации и в послеродовом периоде, но учитывая их адаптивный характер, не могут быть его причиной. Они создают условия для реализации в форме тромбозов, эмболий или разрыва дефектных сосудов сопутствующей патологии, которая может быть как явной, так и скрытой.

Явными факторами риска инсульта являются только в 1/3 случаев (гестационная или хроническая артериальная гипертензия, гипотензия и др.). Чаще инсульт возникает у женщин без очевидной патологии и при неосложненном течении беременности [5].

Скрытые факторы риска инсульта

Возникновение тромбозов и тромботических осложнений в отсутствие явных факторов риска предполагает присутствие генетических или приобретенных гематологических и сосудистых дефектов, способствующих гемоконцентрации, активации коагуляции и тромбообразованию, ведущих к нарушению органного кровотока и микроциркуляции.

Такие дефекты могут долгое время оставаться скрытыми до появления условий, потенцирующих их эффекты. К скрытым факторам риска развития тромбоза и следовательно инсульта относятся тромботические мутации и другие состояния, например приобретенные, объединяемые термином тромбофилии. Тромбофилия может впервые обнаружить себя при беременности на фоне свойственной гестационному периоду гиперкоагуляции [36, 37].

Генетическая тромбофилия

Тромбофилические факторы развития инсульта включают генетическую тромбофилию как результат мутации фактора Лейдена (фактора V), мутации протромбина, дефицита АТ-III, протеинов С и S и др. [8, 38]. Наиболее тромбогенный из них – дефицит антитромбина. В отсутствие антикоагулянтной терапии риск тромбозомболических осложнений у беременных с дефицитом АТ-III составляет почти 50 % [38]. Риск тромбозов у носителей мутации фактора Лейдена в 6–8 раз выше у гетерозигот и в 80 раз у гомозигот. Механизм тромботических осложнений при этой мутации связан с резистентностью протеина С, при которой активные факторы V и VIII ведут к избыточному образованию тромбина и торможению фибринолиза. Мутация Лейдена, как и мутация протромбина G20210A, нарушения в системе протеина С и S в популяции встречаются нечасто и ответственны в большей степени за венозные тромбозы. Изолированно высокий уровень фактора VIII тоже считается

возможной генетической причиной тромбофилии и может предрасполагать к развитию тромботических осложнений, включая венозные и артериальные инсульты [39].

Антифосфолипидный синдром

Приобретенным фактором риска развития инсульта является АФС [4, 40, 41]. Артериальные и венозные тромбозы – наиболее частые клинические проявления циркуляции АФА [42]. С ними ассоциируется целый ряд акушерских осложнений, в первую очередь невынашивание беременности, мертворождения, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода и др.

Для АФС характерно в разной степени поражение различных органов, но, пожалуй, сильнее других страдает нервная система. Нарушение кровообращения как результат тромбоза сосудов головного мозга при АФС приводит к инсультам в 19,8 %, транзиторным ишемическим атакам – в 11,1 %, головным болям и мигрени – в 20,2 %. Каждый третий инсульт в возрасте до 50 лет ассоциируется с циркуляцией АФА [42].

Пути влияния АФА на тромбообразование многообразны, главным из них является повреждение эндотелия сосудов с последующей экспрессией молекул адгезии (Е-селектин, ICAM-1, VICAM-1) и высвобождением тканевого фактора. АФА ингибируют антикоагулянтные механизмы системы гемостаза, повышают активность тромбоцитов. Образующиеся тромбы нарушают кровоток как в артериальных, так и в венозных сосудах [42].

Гипергомоцистеинемия

Прогрессом в понимании патогенеза тромбозов стало обнаружение связи между повышенной склонностью к тромбообразованию и уровнем гомоцистеина в крови – аминокислоты, образующейся при реакциях метаболизма метионина. Гомоцистеин ингибирует тромбомодулин (активатор протеина С), снижает активность протеинов С и S, активирует прокоагулянтные факторы V и VII, угнетает активность АТ-III, усиливает агрегацию тромбоцитов. Кроме того, повышение гомоцистеина в плазме крови способствует повреждению эндотелия через активацию свободно-радикальных и перекисных реакций окисления липидов мембран эндотелиоцитов. Тяжелая форма гипергомоцистеинемии встречается редко, ассоциируется с генетическими мутациями ферментов. И хотя сведения о взаимосвязи гипергомоцистеинемии с тромбозами противоречивы, мутации, ведущие к повышению уровня гомоцистеина, могут иметь значение в развитии артериальных тромбозов.

Дефицит ADAMTS-13

Еще один фактор риска развития инсульта, который последние годы привлекает к себе внимание, – дефицит ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin). ADAMTS-13 – это плазменная металлопротеиназа, которая расщепляет путем протеолиза

мультимерные молекулы фактора фон Виллебранда [41]. Доказано, что в форме мультимеров фактор фон Виллебранда проявляет в десятки раз большую активность, чем в виде низкомолекулярных фрагментов, что объясняет роль дефицита ADAMTS-13 в формировании тромбов [43].

Более 70 мутаций гена ADAMTS-13 могут быть причиной недостаточного протеолиза мультимеров фактора фон Виллебранда, который обладает высокой способностью активировать тромбоциты. Дефицит ADAMTS-13 является одной из причин развития микроангиопатии и характерен для такой патологии как ТТП.

В норме у здоровых людей активность ADAMTS-13 варьирует в широких пределах от 50 до 170 %. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (50 %) наблюдается в III триместре беременности и при ряде соматической патологии (циррозе печени, опухолях, воспалительных заболеваниях). Снижение активности ADAMTS-13, в том числе и при беременности, может быть связано с циркуляцией АФА [42].

На сегодняшний день роль дефицита этого фермента в развитии микроциркуляторного тромбоза не вызывает сомнений и обсуждается возможность его участия непосредственно в патогенезе развития инсультов, в том числе у беременных. В исследовании F. Denorme с соавт. (2017) у больных острым инсультом регистрировался достоверно ($p < 0,0001$) более низкий уровень ADAMTS-13 в день поступления по

сравнению с группой контроля – $82,6 \pm 21,0$ % и $110,6 \pm 26,9$ %, соответственно [44].

Для беременности характерно прогрессивное повышение уровня фактора фон Виллебранда (вероятно под действием эстрогенов) и снижение активности ADAMTS-13, что может быть связано с повышенным потреблением этого фермента в условиях повышения vWF, экспрессируемого эндотелиоцитами. Таким образом, беременность может стать провоцирующим фактором для развития ТТП при генетическом дефекте ADAMTS-13. Кроме того, описан вариант развития ТТП во время беременности у пациенток с антителами к ADAMTS-13 [43].

Заключение / Conclusion

Смертность от инсульта во время беременности, по опубликованным данным, составляет 2,7–20,4 % и, несмотря на успехи неврологии и нейрохирургии, за последние десятилетия существенно не изменилась [16]. Применяемые в настоящее время рутинные методики обследования беременных не позволяют прогнозировать развитие инсульта и проводить соответствующие профилактические или лечебные мероприятия. Две трети пациенток с потенциальным риском инсульта не имеют признаков повышенного риска. В этих случаях, вероятно, имеет место состояние скрытой готовности к тромботическому осложнению, этиопатогенетические механизмы которого требуют дальнейшего изучения.

Литература:

- Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ нейтропротективных лекарственных средств в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(3):17–22.
- Михеева Н.В., Решетько О.В., Рыженкова И.Г. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения инфаркта мозга, в стационарах различного типа. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(4):35–37.
- Домбровский В.С., Омеляновский В.В. Проблемы выбора исходов для оценки эффективности программ реабилитации больных после инсульта и ЧМТ. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(3):20–5.
- Гнездицкий В.В., Корепина О.С., Карлов В.А. и др. Компьютерная ЭЭГ и когнитивные вызванные потенциалы у пожилых больных с афазией и эпилепсией после инсульта. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(1):12–21. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.012-021.
- Ахвледиани К.Н., Логутова Л.С., Травкина А.А. и др. Ишемический инсульт и беременность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(6):65–71. DOI: 10.17116/rosakush201515665-71.
- Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J*. 2008;84(991):238–45. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066167.
- Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):240–245. DOI:10.1136/jnnp.2007.116939.
- Лечение и профилактика цереброваскулярных расстройств в период беременности. Инсульт в акушерстве. III Российский международный конгресс «Цереброваскулярная патология и инсульт». *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(1):52–6.
- Scott C.A., Bewley S., Rudd A. et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):318–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c.
- Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., Овезов А.М. Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(3):295–300. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300.
- Ласков В.Б. Факторы риска, механизмы развития и виды инсульта при беременности. Возможности медикаментозной терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(3):71–7.
- Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001;248(9):756–61. DOI: 10.1007/s004150170090.
- Camargo E.C., Feske S.K., Singhal A.B. Stroke in pregnancy: an update. *Neurol Clin*. 2019;37(1):131–48. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.010.
- Yoshida K., Takahashi J.C., Takenobu Y. et al. Strokes associated with pregnancy and puerperium: a nationwide study by the Japan Stroke Society. *Stroke*. 2017;48(2):276–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014406.
- Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Ахвледиани К.Н. и др. Цереброваскулярные заболевания и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2017;(8):50–8. DOI: 10.18565/aig.2017.8.50-8.
- Авдей Г.М., Дюрдь Т.И. Цереброваскулярная патология и инсульт. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2003;(4):14–9.
- Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*. 2007;27(5):442–52. DOI: 10.1055/s-2007-991126.
- Дробинская А.Н., Попова Т.Ф., Марущак А.А. и др. Геморрагический инсульт и беременность. Сборник трудов III Международного конгресса «Новые технологии в акушерстве,

- гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». Под ред. Н.М. Пасман, М.Ю. Денисова. Новосибирск: Изд-во «Клиника профессора Пасман», 2017. 95–101.
19. Шифман Е.М., Куликов А.В. Инсульт во время беременности, родов и послеродового периода. Проект клинических рекомендаций. 2014. 9 с. Режим доступа: http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/26_insult-vo-vremyaberemennosti-rodov-i-poslerodovogo-perioda.pdf.
 20. Sells C.M., Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol.* 2017;37(06):669–78. DOI: 10.1055/s-0037-1608940.
 21. Ros H.S., Lichtenstein P., Belloc R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(2):198–203. DOI: 10.1067/mob.2002.119177.
 22. Тайтубаева Г.К., Грибачева И.А., Петрова Е.В., Попова Т.Ф. Инсульт и беременность: основные факторы риска. *Исследования и практика в медицине.* 2017;4(4):27–34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3.
 23. Муцаева З.Д. Особенности течения беременности и родов у многорожавших женщин. *Журнал РОАГ.* 2009;(2):16–22.
 24. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med.* 2009;38(7–8):1120–5. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018.
 25. Liew B.S., Ghani A.A., You X. Stroke in pregnancy. *Med J Malaysia.* 2019;3(74):246–9.
 26. Брынькова И.В., Джемилов И.В. Патопфизиология ишемического инсульта у беременных. I Студенческая научно-теоретическая конференция, посвященная 120-летию со дня рождения С.И. Георгиевского «Актуальная медицина»: тезисы докладов. Симферополь: Изд-во КФУ им. В.И. Вернадского, 2018. 417–20.
 27. Fernandes S.M., Arendt K.W., Landzberg M.J. et al. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(3):439–48. DOI: 10.1586/erc.09.179.
 28. Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complication of pregnancy. *Arch Neurol.* 1985;42(11):1106–13.
 29. Menke J., Luthje L., Kastrup A. et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;105(4):502–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018.
 30. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55(8):1172–9. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1172.
 31. Lalouchek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke.* 2005;36(7):1405–9. DOI: 10.1161/01.
 32. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Блинов Д.В., Корабельников Д.И. Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®). *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(1):7–12. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012.
 33. McDermott M., Miller E.C., Rundek T. et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke.* 2018;3(49):524–30. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018416.
 34. Шаповалова О.А., Новикова В.А., Оленев А.С. Гестационно обусловленные предпосылки для материнского нарушения мозгового кровообращения. *Практическая медицина.* 2018;(6):77–84.
 35. Sanders B.D., Davis M.G., Holley S.L. et al. Pregnancy-associated stroke. *J Midwifery Womens Health.* 2018;63(1):23–32. DOI: 10.1111/jmwh.12720.
 36. Капанадзе Д.Л., Диаконидзе Т.А., Зубенко В.Б. Роль генетической тромбофилии в развитии тромбоэмболических и акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(4):68–71. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.
 37. Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н. и др. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(1):23–33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033.
 38. Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implication for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(7):683–94. DOI: 10.1055/s-0029-1242722.
 39. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. и др. Беременность у женщин с ишемическим инсультом и тромбофилией в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(2):89–98. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.089-098.
 40. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016;10(4):114–22. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.114-122.
 41. 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. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053.
 42. Суконцева Т.А., Каплина О.Ю. К вопросу о патогенезе тромбозов при антифосфолипидном синдроме. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(3):72–8. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.
 43. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(2):62–71. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71.
 44. Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179258. DOI: 10.1371/journal.pone.0179258.

References:

1. Kulikov A.Yu., Zinchuk I.Yu. Pharmacoeconomic analysis of neuroprotective drugs in the treatment of acute disorders of cerebral circulation. [Farmakoekonomicheskij analiz nejroprotektivnyh lekarstvennyh sredstv v lechenii ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2013;6(3):17–22. (In Russ.).
2. Mikheeva N.V., Reshetko O.V., Ryzhenkova I.G. Pharmacoeconomics of stroke treatment in different hospitals. [Farmakoepidemiologiya lekarstvennyh sredstv, primenyaemyh dlya lecheniya infarkta mozga, v stacionarah razlichnogo tipa]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2013;6(4):35–37. (In Russ.).
3. Dombrovskiy V.S., Omelyanovskiy V.V. Problems of outcomes choice for the assessment of rehabilitation programs efficiency in patients after stroke and craniocerebral injury. [Problemy vybora iskhodov dlya ocenki effektivnosti programm reabilitatsii bol'nyh posle insulta i ChMT]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2014;7(3):20–5. (In Russ.).
4. Gnezditskiy V.V., Korepina O.S., Karlov V.A. et al. EEG and event-related potential (P300) in elderly patients with aphasia and epilepsy after a stroke. [Komp'yuternaya EEG i kognitivnye vyzvannye potentsialy u pozhilyh bol'nyh s afaziej i epilepsiej posle insulta]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2016;8(1):12–21. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.012-021.
5. Akhmediani K.N., Logutova L.S., Travkina A.A. et al. Ischemic stroke and pregnancy. [Ischemicheskij insult i beremennost']. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa.* 2015;15(6):65–71. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201515665-71.
6. Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J.* 2008;84(991):238–45. DOI: 10.1136/pgmj.2007.066167.
7. Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(3):240–245. DOI:10.1136/jnnp.2007.116939.
8. Treatment and prevention of cerebrovascular disorders during pregnancy. Stroke in obstetrics. III Russian International Congress "Cerebrovascular Pathology and Stroke". [Lechenie i profilaktika cerebrovaskulyarnykh rasstrojstv v period beremennosti. Insult v

- akusherstve. III Rossijskij mezhdunarodnyj kongress «Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insul'ta». *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(1):52–6. (In Russ.).
9. Scott C.A., Bewley S., Rudd A. et al. Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):318–24. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31825f287c.
10. Arustamyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., Ovezov A.M. Acute cerebrovascular accidents in pregnancy, labor and postpartum. [Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya vo vremya beremennosti, rodov i v poslerodovom periode]. *Al' manah klinicheskoy mediciny*. 2016;44(3):295–300. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-295-300.
11. Laskov V.B. The risk factors and mechanisms for development of stroke and its types during pregnancy and the possibilities of medical therapy. [Fakty riska, mekhanizmy razvitiya i vidy insul'ta pri beremennosti. Vozmozhnosti medikamentoznoj terapii]. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psichosomatika*. 2013;(3):71–7. (In Russ.).
12. Szolnoki Z., Somogyvari F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001;248(9):756–61. DOI: 10.1007/s004150170090.
13. Camargo E.C., Feske S.K., Singhal A.B. Stroke in pregnancy: an update. *Neurol Clin*. 2019;37(1):131–48. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.010.
14. Yoshida K., Takahashi J.C., Takenobu Y. et al. Strokes associated with pregnancy and puerperium: a nationwide study by the Japan Stroke Society. *Stroke*. 2017;48(2):276–82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014406.
15. Krasnopolsky V.I., Logutova L.S., Akhvediani K.N. et al. Cerebrovascular diseases and pregnancy. [Cerebrovaskulyarnye zabolevaniya i beremennost']. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(8):50–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.8.50-8.
16. Avdey G.M., Dyurd T.I. Cerebrovascular pathology and insult. [Cerebrovaskulyarnaya patologiya i insul't]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2003;(4):14–9. (In Russ.).
17. Drobinskaya A.N., Popova T.F., Marushchak A.A. Hemorrhagic stroke and pregnancy. Proceedings of the III International Congress "New technologies in obstetrics, gynecology, perinatology and reproductive medicine." Eds. N.M. Pasman, M.Yu. Denisov. [Gemorragicheskij insul't i beremennost']. *Sbornik trudov III Mezhdunarodnogo kongressa «Novye tekhnologii v akusherstve, ginekologii, perinatologii i reproduktivnoj medicine»*. Pod red. N.M. Pasman, M.Yu. Denisova. *Novosibirsk: Izd-vo «Klinika professora Pasman»*, 2017. 95–101. (In Russ.).
18. Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*. 2007;27(5):442–52. DOI: 10.1055/s-2007-991126.
19. Shifman E.M., Kulikov A.V. Stroke during pregnancy, childbirth and the puerperium. Project of clinical guidelines. [Insul't vo vremya beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda]. *Proekt klinicheskikh rekomendacij*. 2014. 9 s. (In Russ.). Available at: http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2014/06/26_insult-vo-vremyaberemennosti-rodov-i-poslerodovogo-perioda.pdf.
20. Sells C.M., Feske S.K. Stroke in pregnancy. *Semin Neurol*. 2017;37(6):669–78. DOI: 10.1055/s-0037-1608940.
21. Ros H.S., Lichtenstein P., Belloc R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):198–203. DOI: 10.1067/mob.2002.119177.
22. Taitubayeva G.K., Gribacheva I.A., Petrova E.V., Popova T.F. Stroke and pregnancy: the main risk factors. [Insul't i beremennost': osnovnye faktory riska]. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2017;4(4):27–34. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-3. (In Russ.).
23. Mutsaeva Z.D. Peculiarities of pregnancy and childbirth in multiparous women. [Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u mnogorozhzhavshih zhenshchin]. *Zhurnal ROAG*. 2009;(2):16–22. (In Russ.).
24. Girot M. Smoking and stroke. *Presse Med*. 2009;38(7–8):1120–5. DOI: 10.1016/j.lpm.2008.12.018.
25. Liew B.S., Ghani A.A., You X. Stroke in pregnancy. *Med J Malaysia*. 2019;73(4):246–9.
26. Brynkova I.V., Dzhemilov I.V. Pathophysiology of ischemic stroke in pregnant women. [Patofiziologiya ishemicheskogo insul'ta u beremennyh. I Studencheskaya nauchno-teoreticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 120-letiyu so dnya rozhdeniya S.I. Georgievskogo «Aktual'naya medicina»: tezisy dokladov]. *Simferopol': Izd-vo KFU im. V.I. Vernadskogo*, 2018. 417–20. (In Russ.).
27. Fernandes S.M., Arendt K.W., Landzberg M.J. et al. Pregnant women with congenital heart disease: cardiac, anesthetic and obstetrical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(3):439–48. DOI: 10.1586/erc.09.179.
28. Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complication of pregnancy. *Arch Neurol*. 1985;42(11):1106–13.
29. Menke J., Lüthje L., Kastrup A. et al. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):502–10. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018.
30. Overell J.R., Bone I., Lees K.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–9. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1172.
31. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke*. 2005;36(7):1405–9. DOI: 10.1161/01.
32. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Korabelnikov D.I. Information on the combined hormonal contraceptives (CHC) containing the dienogest + ethinyl estradiol combination (Jeanine®). [Informaciya o kombinirovannyh gormonal'nyh kontraceptivnyh preparatah (KGK), sodержashchih kombinatsiyu dienogest + etinilestradiol (lekarstvennyy preparat Zhanin®)]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2019;13(1):7–12. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012.
33. McDermott M., Miller E.C., Rundek T. et al. Preeclampsia: association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. *Stroke*. 2018;3(49):524–30. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018416.
34. Shapovalova O.A., Novikova V.A., Olenov A.S. Gestationally conditioned presupposition for maternal cerebrovascular disorders. [Gestacionno obuslovlennyye predposylki dlya materinskogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya]. *Prakticheskaya medicina*. 2018;(6):77–84. (In Russ.).
35. Sanders B.D., Davis M.G., Holley S.L. et al. Pregnancy-associated stroke. *J Midwifery Womens Health*. 2018;63(1):23–32. DOI: 10.1111/jmwh.12720.
36. Kapanadze D.L., Diakonidze T.A., Zubenko V.B. Role of genetic thrombophilia in the development of thromboembolic and obstetric complications. [Rol' geneticheskoy trombofilii v razvitiy tromboembolicheskikh i akusherskikh oslozhnenij]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2017;11(4):68–71. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.068-071.
37. Malysheva A.I., Fetisova I.N., Zholobov Yu.N. et al. Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened preterm delivery. [Polimorfizm genov sistemy gemostaza u zhenshchin s ugrozhayushchimi prezhdvremennymi rodami]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2018;12(1):23–33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033. (In Russ.).
38. Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implication for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(7):683–94. DOI: 10.1055/s-0029-1242722.
39. Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O. et al. Pregnancy in women with history of ischemic stroke and thrombophilia. [Beremennost' u zhenshchin s ishemicheskim insul'tom i trombofiliej v anamneze]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2015;9(2):89–98. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.089-098.
40. Krivonos M.I., Zainulina M.S., Selkov S.A. Antiphospholipid syndrome and early reproductive failure. [Antifosfolipidnyj sindrom i rannie reproduktivnye poteri]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2016;10(4):114–22. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.4.114-122.
41. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Idrisova L.E. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Pathogenesis issues. [Katastroficheskiy antifosfolipidnyj sindrom. Voprosy patogeneza]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2015;9(2):32–53. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.032-053.
42. Sukontseva T.A., Kaplina O.Yu. On the pathogenesis of thrombosis in antiphospholipid syndrome. [K voprosu o patogeneze

trombozov pri antifosfolipidnom syndrome]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2018;12(3):72–8. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.072-078.

43. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaev Z.K., Makatsariya A.D. Thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. [Znachenie tromboticheskoy mikroangiopatii v

patogeneze akusherskih oslozhnenij]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015;9(2):62–71. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71.

44. Denorme F., Kraft P., Pareyn I. et al Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179258. DOI: 10.1371/journal.pone.0179258.

Сведения об авторах:

Баяндурян Эммануэлла Ашотовна – врач-акушер, гинеколог, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

Самбунова Наталья Викторовна – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

Аничкова Елизавета Владимировна – студентка 4 курса международной школы «Медицина будущего» ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Шкода Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478.

About the authors:

Emmanuela A. Bayanduryan – Obstetrician, Gynecologist, Graduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Krasnodar, Russia.

Natalya V. Samburova – PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

Elizaveta V. Anichkova – 4th year student, International School “Medicine of the Future”, Sechenov University, Moscow, Russia.

Andrey S. Shkoda – MD, PhD, Professor, Chief Physician, City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia.

Victoria O. Bitsadze – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478.



Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг.

А.Д. Макацария¹, Д.В. Блинов^{2,3,4}, В.О. Бицадзе¹, Д.Х. Хизроева¹

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

² Институт Превентивной и Социальной Медицины;
Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

³ АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1–1а;

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

Для контактов: Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

Резюме

Вследствие увеличения продолжительности жизни свыше трети своей жизни женщина проживает в состоянии эстрогенного дефицита. Рабочая группа по стадиям старения репродуктивной системы +10 (STRAW+10) разработала определение стадий и критериев репродуктивного возраста. Тремя основными стадиями являются репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза. Одним из наиболее распространенных проявлений постменопаузы, приводящим к драматичному снижению качества жизни женщины, является вульвовагинальная атрофия или генитоуринарный синдром. Ее испытывают до 45 % женщин в постменопаузе, при этом у 80 % из них данные симптомы оказывают негативное влияние на качество жизни. Основные симптомы вульвовагинальной атрофии – сухость, зуд, жжение, а также диспареуния. Необходимо соблюдать настороженность в отношении «молчаливой» атрофии – визуализируемой при кольпоскопии и не проявляющейся субъективными жалобами атрофии слизистой влагалища. Согласно обновленным в 2016 г. Рекомендациям международного общества по менопаузе (IMS), стартовать с терапией необходимо до того, как атрофические изменения станут необратимыми, и лечение должно продолжаться в течение долгого времени для сохранения достигнутого эффекта. Если не отмечается иных симптомов кроме вульвовагинальной атрофии, предпочтение следует отдавать местной терапии эстрогенами. Эстриол обладает преимуществами в сравнении с другими препаратами вследствие меньшего сродства к эстрогеновым рецепторам. Как в более ранних исследованиях, так и в рассмотренных здесь исследованиях 2014–2018 гг. продемонстрировано, что эстриол при местном применении в форме вагинального крема или вагинальных суппозиториях обладает селективным действием на урогенитальный тракт и практически не влияет на пролиферацию эндометрия матки. Подтвержденные в исследованиях эффективность и безопасность позволяют применять его на постоянной основе, начиная с лечебной и переходя на поддерживающую дозировку.

Ключевые слова: менопауза, климакс, климактерический синдром, климактерический период, вагинальная атрофия, вульвовагинальная атрофия, атрофия слизистой влагалища, генитоуринарный синдром, дефицит эстрогенов, эстриол

Статья поступила: 29.03.2019; **в доработанном виде:** 23.08.2019; **принята к печати:** 10.09.2019.

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: Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):227–238. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.227-238.

Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018

Alexander D. Makatsariya¹, Dmitry V. Blinov^{2,3,4}, Viktoria O. Bitsadze¹, Jamilya Kh. Khizroeva¹

¹ Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² Institute of Preventive and Social Medicine;
4–10 Sadovaya-Triumfalnaya St., Moscow 127006, Russia;

³ Moscow Haass Medical – Social Institute;
5, s. 1–1a, 2-ya Brestskaya St., Moscow 23056, Russia;

⁴ Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»
111, 1-e Uspenskoe shosse, Lapino, Moscow region, 143081, Russia

Corresponding author: Alexander D. Makatsariya, e-mail: gemostasis@mail.ru

Abstract

Due to the increase in life expectancy, today, most women live in a state of estrogen deficiency for more than a third of their life time. According to the recent document on the stages of aging of the female reproductive system (the STRAW+10 working group), there are three main stages that include the reproductive period, the menopausal transition, and postmenopause. One of the most common manifestations of postmenopause is vulvovaginal atrophy or genitourinary syndrome, which leads to a dramatic decrease in the woman's quality of life. Up to 45 % of postmenopausal women suffer from this disorder, and 80 % of them experience a negative impact on their quality of life. The main symptoms of vulvovaginal atrophy are dryness, itching, burning, and dyspareunia. Caution must be exercised in relation to "silent" atrophy, which is not manifested by subjective complaints of vaginal mucosa atrophy, and can only be visualized by colposcopy. According to the recommendations of the International Menopause Society (IMS), updated in 2016, therapy should be started before the atrophic changes become irreversible; the treatment should continue for a long time to maintain the achieved therapeutic effect. If no symptoms other than vulvovaginal atrophy are noted, local estrogen therapy is indicated. Estriol has advantages over other medications due to its lower affinity for estrogen receptors. In earlier studies as well as those updated here (2014–2018), estriol applied topically as a vaginal cream or vaginal suppositories, has a selective effect on the urogenital tract and practically does not interfere with the proliferation of the uterine endometrium. The confirmed efficacy and safety of estriol allow for its permanent use, beginning with the starting dose and then switching to the maintenance one.

Key words: menopause, vaginal atrophy, vulvovaginal atrophy, vaginal mucosa atrophy, genitourinary syndrome, estrogen deficiency, estriol

Received: 29.03.2019; **in the revised form:** 23.08.2019; **accepted:** 10.09.2019.

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: Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227–238. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238.

Введение / Introduction

Тенденцией последнего времени является неуклонное увеличение средней продолжительности жизни женщин. По оценкам ООН, до 90-х годов прошлого века средняя продолжительность жизни превышала таковую в мире, причем это превышение особенно выражено у женщин. И сегодня средняя продолжительность жизни россиянок превышает продолжи-

тельность жизни всех женщин в мире, хотя разница и существенно сократилась. Россия в настоящее время отстает от среднемировых значений средней продолжительности жизни, причем данное отставание, согласно прогнозам, будет умеренно увеличиваться в ближайшие несколько лет, достигнув в 2025–2045 гг. одного года. Далее отставание начнет постепенно уменьшаться, но превысит среднемировые значения

только в последней четверти XXI века (на 0,6 года в 2095–2100 гг.). Средняя продолжительность жизни россиянок будет продолжать превышать среднемировые значения, достигнув к 2100 г. 86 лет (рис. 1).

Хотя в ряде исследований указывается на существующий тренд к увеличению среднего возраста наступления менопаузы [3, 4], темпы увеличения продолжительности фертильного периода значительно ниже; поэтому определено, что как в России, так и в мире женщины свыше трети своей жизни будут проводить в состоянии постменопаузы и эстрогенного дефицита [5].

Климактерический период определяется как физиологический период сложной возрастной перестройки, в первую очередь – нейрогуморальной регуляции, связанной с угасанием репродуктивной функции. В климактерическом периоде на фоне изменений, обусловленных возрастом, яичники постепенно перестают исполнять свою функцию, в том числе перестают вырабатывать женские половые гормоны (эстрогены) [6–8].

Климактерический период возникает как у женщин, так и у мужчин, но у мужчин он наступает позже и развивается медленнее. У женщин, напротив, климакс начинается раньше, острее и гораздо ярче выражен [9].

Наиболее распространенным ранним осложнением климактерического периода является климактерический синдром – комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений,

возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма [10].

Период климакса характеризуется инволютивными процессами, связанными с последовательным прекращением детородной и менструальной функции [11].

Дефиниции и определения / Definitions and attributes

Согласно положениям международного общества по менопаузе (International Menopause Society, IMS), менопауза – это естественное и неизбежное событие, которое у женщин белой европеоидной расы происходит в среднем в возрасте 51 года и характеризуется этнической и региональной вариабельностью. Если менопауза имеет место у женщины до 40 лет, то она расценивается как наступившая преждевременно. При этом не следует различать, наступила ли она в результате естественного развития событий, либо ее причиной явилось хирургическое вмешательство, либо иное сопоставимое по последствиям вмешательство, например, химиотерапия [12]. Рабочая группа по стадиям старения репродуктивной системы +10 (STRAW+10) в 2011 г. дала нижеперечисленные определения стадий и критериев репродуктивного возраста. Тремя основными стадиями являются репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза, каждый из которых включает

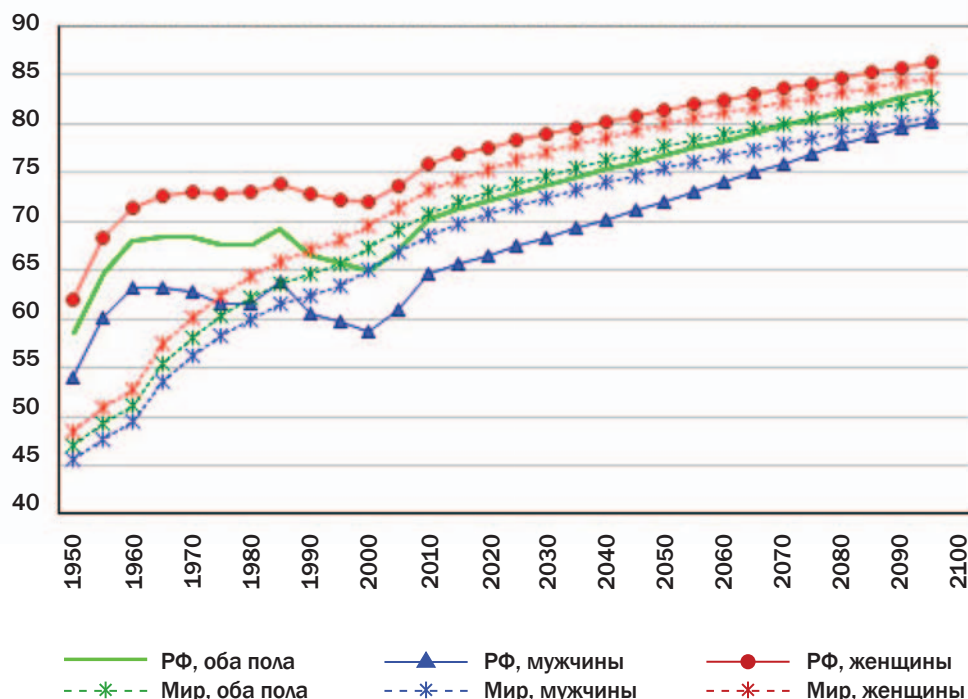


Рисунок 1. Ожидаемая при рождении продолжительность жизни в России и в мире в целом по оценкам и среднему варианту прогноза ООН, 1950–2100 гг. (по пятилетиям) [1, 2].

Figure 1. Estimated life expectancy at birth in Russia and over the world according to the average version of the UN forecast for 1950–2100 (by five year periods) [1, 2].

ранний и поздний этапы (рис. 2). Термин «менопаузальный переход» заменил собой термин «пременопауза», который продолжает использоваться акушерами-гинекологами. В репродуктивном периоде дополнительно выделяют стадию расцвета. В общей сложности выделено 10 отдельных стадий, обозначенных от «-5» до «+2». Например, стадия «-1» соответствует поздней стадии менопаузального перехода, главным критерием которой является период аменореи более 60 дней и другие подтверждающие критерии, например, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови > 25 МЕ/л [12, 13]. Также для удобства выделяют перименопаузу, которая продолжается в течение менопаузального перехода и одного года постменопаузы.

Наряду с недержанием мочи, одним из наиболее распространенных проявлений климактерического

периода, приводящих к драматичному снижению качества жизни женщины, является вульвовагинальная атрофия. Симптомы, обусловленные вульвовагинальной атрофией, испытывают до 45 % женщин в постменопаузе, при этом у 80 % из них данные симптомы оказывают негативное влияние на качество жизни [14, 15]. Поэтому крайне важно своевременно диагностировать и начать терапию с целью сохранения и улучшения качества жизни женщин в климактерическом периоде [16, 17].

Вульвовагинальная атрофия обусловлена функциональными и гистологическими изменениями эпителия влагалища, которые происходят вследствие снижения содержания эстрогенов. Поскольку структуры полового тракта и нижней трети мочевого тракта развиваются из уrogenитального синуса к 16-й неделе внутриутробного развития, т. е. имеют единое эмбриональ-

Менархе					ПМ (0)					
Стадия	-5	1-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний	
					Перименопауза					
Продолжительность	различная				различная	1-3 года	2 года (1+)	3-6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения обильности/продолжительности	Различная продолжительность Стабильные колебания длительности последовательных циклов ≥7 дней	Период аменореи ≥60 дней				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные ФСГ АМГ			Низкий	Различный* Низкий	↑ Различный* Низкий	↑ >25 МЕ/л** Низкий	↑ Различный* Низкий	Стабильный		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Количество антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы Весьма вероятно			Усугубление симптомов урогенитальной атрофии

Рисунок 2. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Рабочей группе по стадиям старения репродуктивной системы +10 (англ. Stages of Reproductive Aging Workshop +10, STRAW+10) [12, 13].

Примечание: ПМ – последняя менструация; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеров гормон.

*Кровь исследуют на 2–5 день менструального цикла; ↑ – повышенный.

**Приблизительный ожидаемый уровень, основывается на современном международном стандарте оценки гормонов гипофиза.

Figure 2. Stages of aging of the female reproductive system according to the STRAW+10 working group [12, 13].

Note: ПМ – last menstruation; ФСГ – follicle-stimulating hormone; АМГ – anti-Müllerian hormone.

*Blood is examined on the 2nd–5th day of the menstrual cycle; ↑ – increased.

**Approximate expected level, based on the current international standard for assessing pituitary hormones.

ное происхождение, характеризуясь большим количеством рецепторов к эстрогенам, то и симптомокомплекс, развивающийся вследствие эстрогенного дефицита, во многом схож. В 2014 г. группой специалистов Международного общества по изучению женского сексуального здоровья (англ. International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) и Общества по менопаузе Северной Америки (англ. North American Menopause Society, NAMS) была предложена новая дефиниция данных проявлений – генитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС (англ. Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM). Это было предпринято для того, чтобы более точно описать комплекс урогенитальных симптомов и признаков, связанных с менопаузой, и устранить отрицательное влияние термина атрофия [18, 19]. Эта дефиниция получает все большее распространение. Однако многие профессиональные сообщества продолжают использовать прежнюю формулировку.

В мочеполовой системе развитие изменений, обусловленных возрастом, может реализовываться в 2 направлениях:

- преобладание атрофического вагиноза или вагинита;
- преобладание атрофического цистоуретрита, который как может сопровождаться нарушением контроля мочеиспускания, так и развиваться без данных симптомов.

Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

Вследствие прогрессивного снижения выработки эстрогенов и снижения их концентрации в крови замедляются пролиферативные процессы слизистой. Поскольку слущивание верхних слоев многослойного плоского эпителия происходит с той же скоростью, а процесс пролиферации замедлился, количество слоев постепенно уменьшается, сами клетки уменьшаются в размерах, клетки промежуточного слоя начинают вырабатывать все меньше гликогена (**рис. 3**).

В результате уменьшается количество лактобактерий, выделяющих молочную кислоту и таким образом закисляющих среду. Повышение pH среды нарушает естественную защиту влагалища. Основной причиной развития вторичных воспалительных процессов и рецидивирующих влагалищных инфекций является изменение микроценоза влагалища: на фоне дефицита эстрогенов и, как следствие гликогена, снижается популяция лактобацилл, повышается pH и развивается патогенная грамотрицательная микрофлора (**рис. 4**). При восхождении инфекции возможно развитие рецидивирующих циститов и уретритов [20–23].

Диагностика / Diagnosis

Основными симптомами является триада: сухость, зуд и жжение. Также к ним часто присоединяется диспареуния – ощущения дискомфорта или болезнен-

ности в области наружных гениталий и малого таза, возникающие во время интимной близости. Этим симптомам могут сопутствовать бели, контактные кровянистые выделения, вторичное инфицирование.

Основными методами диагностики являются сбор анамнеза, цитологическое исследование и кольпоскопия. В рамках цитологического исследования диагностически значимым является определение кариопикнотического индекса (КПИ) – отношение числа поверхностных ороговевающих клеток с пикнотическими ядрами к общему числу клеток. Другим методом является определение индекса созревания (ИС) – соотношение парабазальных/промежуточных/поверхностных клеток на 100 подсчитанных. На фоне нарастания атрофии во влагалище КПИ может снижаться до 15–20. ИС характеризует сдвиг формулы: при атрофии эпителия влагалища наблюдается сдвиг формулы влево. Напротив, сдвиг формулы вправо свидетельствует о развивающемся под воздействием женских половых гормонов увеличении зрелости многослойного плоского эпителия влагалища. Другим методом диагностики, который наряду с высокой доступностью и быстротой обладает хорошей достоверностью, является исследование pH среды влагалища. Имеется прямая корреляция между pH среды влагалища и выраженностью атрофических проявлений. Так, у женщин в постменопаузе, которые имеют проявления генитоуринарного синдрома, но не используют терапию для их контроля, pH среды влагалища может составлять 5,5–7,0 [24–26].

Такие симптомы, как уменьшение толщины слизистой влагалища, петехиальные кровоизлияния, повышенная кровоточивость, а также просвечивание капилляров сквозь тонкую слизистую, идентифицируют в ходе расширенной кольпоскопии. Здесь представляется важным остановиться на понятии «молчаливая» атрофия. Поскольку уровень выработки эстрогенов снижается достаточно медленно, эстроген-

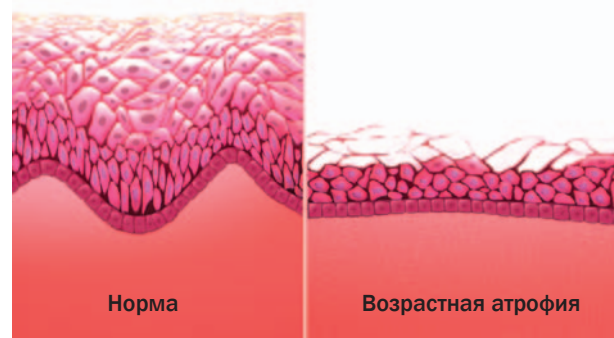


Рисунок 3. Уменьшение пролиферации многослойного плоского эпителия у женщин в климактерическом периоде.

Figure 3. Decreased proliferation of multi-layer squamous epithelium in women in the menopause.

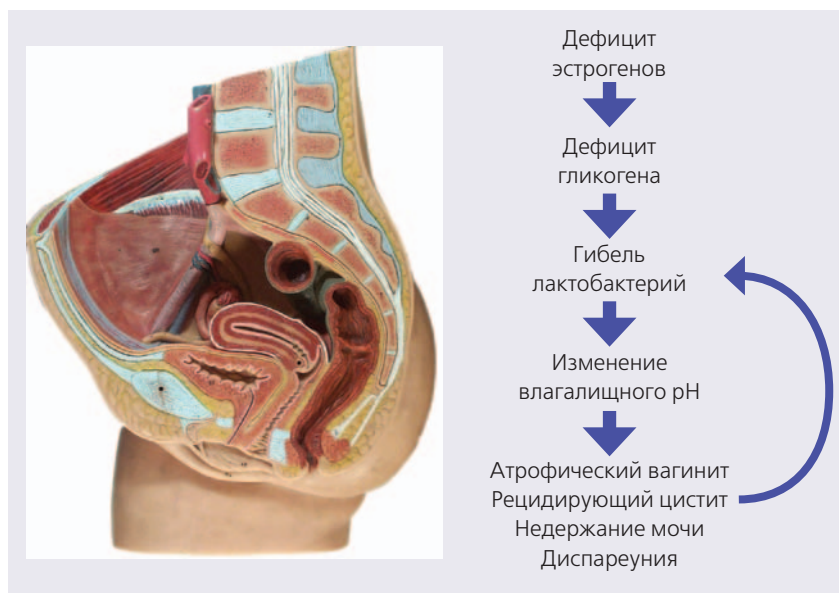


Рисунок 4. Патогенез вульвовагинальных расстройств, обусловленных снижением выработки эстрогенов.

Figure 4. Pathogenesis of vulvovaginal disorders caused by a decrease in estrogen production.

обусловленные инволютивные процессы также развиваются постепенно. Закономерно, что вначале атрофия клинически никак себя не проявляет, и лишь с течением времени на каком-то этапе развития процесса симптомы начинают доставлять все большее беспокойство.

При осмотре женщин с проявлениями климактерического синдрома на гинекологическом кресле специалист часто визуально идентифицирует истончившийся эпителий влагалища и кровоточивость подлежащих сосудов, особенно при контакте. При кольпоскопии также могут наблюдаться атрофические изменения шейки матки: диффузные отмечаются у 88 %, а очаговые – у 12 % женщин. Атрофические изменения сочетаются с атрофическим неспецифическим экзоцервицитом, т. е. с воспалительной реакцией экзоцервикса у 70 % таких женщин. При этом отсутствуют признаки отека и гиперемии, что отличает проявления в постменопаузе от картины воспаления шейки матки у женщин фертильного возраста. Слизистая оболочка может быть неравномерно истончена, под ней могут располагаться подэпителиальные капилляры, которые легко травмируются и начинают кровоточить при касании. Такая картина однозначно свидетельствует о наличии урогенитальной атрофии; однако женщина еще активно не предъявляет жалоб, отсутствуют и клинические проявления. Поэтому такие изменения получили определение «молчаливая» атрофия, встречающееся в публикациях ведущих специалистов в области урологии и гинекологии. Пока не произошла манифестация клинических проявлений, начало терапии местными формами эстриола дает возможность предотвратить их и тем самым уменьшить обращаемость

женщин с урогенитальными расстройствами в лечебно-профилактические учреждения. Российские акушеры-гинекологи еще свыше 10 лет назад определили, что наличие «молчаливой» атрофии – повод для превентивной терапии эстриолом, не дожидаясь клинических проявлений [27–29].

На это же указывают ключевые положения Рекомендаций международного общества по менопаузе (IMS) по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии, обновленных в 2016 г., согласно которым стартовать с началом терапии вульвовагинальной атрофии необходимо своевременно, еще до того, как процесс атрофических изменений принял необратимый характер. Лечение следует продолжать в течение длительного периода времени для того, чтобы полученный эффект не сменился регрессом [12].

Лечение / Therapy

Согласно Рекомендациям IMS 2016 г., основными принципами ведения пациенток с установленным диагнозом «вульвовагинальная атрофия» являются терапия, направленная на облегчение симптомов, и меры по восстановлению физиологии урогенитального тракта. Поскольку при местном применении эстрогенов они практически не проходят в системный кровоток, то именно местная терапия предпочтительна в случае, если вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом, беспокоящим женщину. Хотя при длительном применении местных препаратов эстрогенов их уровень в крови и может увеличиваться, но как правило, это происходит в пределах, не превышающих нормальный диапазон для женщин в постменопаузе (≤ 20 пг/мл) [12].

Преимущества эстриола в сравнении с другими гормональными препаратами обусловлены его сравнительно низким сродством к эстрогеновым рецепторам: сродство эстрогеновых рецепторов к эстриолу приблизительно в 10 раз ниже, чем к эстрадиолу. Сила связывания эстриола также гораздо меньше, чем других эстрогенов. Молекула эстриола в 100 раз менее активна по сравнению с молекулой эстрадиола; ввиду этого у женщин в постменопаузе эстриол при соблюдении терапевтической дозировки не вызывает менструалоподобную реакцию, и при его назначении нет необходимости в добавлении прогестагенов [11, 19, 30]. Еще одним ключевым отличием эстриола от других эстрогенов является то, что он при местном применении селективно связывается с рецепторами тканей мочеполювых путей на 2–4 ч и не успевает оказать системного действия на другие

органы-мишени, в частности на эндо- и миометрий. Для развития пролиферативных изменений в эндометрии эстроген должен быть связанным с рецептором более чем на 6 ч, для пролиферации же эпителия влагалища и уретры достаточно 2–4 ч. Этого времени недостаточно для развития пролиферации эндометрия, и напротив, достаточно для того, чтобы развился полноценный вагинотропный эффект, т. е. пролиферация многослойного плоского эпителия влагалища. Селективный эффект эстриола реализуется путем его диффузии в клетки влагалищного эпителия. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, эстриол образует комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки. Терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влагалищного эпителия, нормализации pH, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани – коллагена и эластина [11, 23, 30].

Доказательная база / Evidence base

Эффективность и безопасность эстриола в терапии сопутствующей климактерическому синдрому вульвовагинальной атрофии была подтверждена в отечественных и зарубежных клинических исследованиях прежних лет [11, 21, 31]. Памятуя об указанной в положениях Рекомендаций IMS необходимости в дополнительных исследованиях, сконцентрируемся на результатах научных исследований последних 5 лет (2014–2018 гг.). Оригинальным препаратом эстриола является Овестин, единственный на российском рынке доступный в 3 лекарственных формах: таблетки, вагинальный крем и вагинальные суппозитории [32–34]. Следует отметить, что подавляющее большинство исследований выполнены именно на препарате Овестин.

М.А. Weber с соавт. в 2017 г. опубликовали результаты проспективного пилотного мультицентрового международного исследования влияния вагинального крема с эстриолом на субъективные и объективные симптомы недержания мочи и вагинальной атрофии [35]. Исследование было проведено в 3 центрах в Южной Африке, Австралии и Нидерландах с участием 68 женщин. Продолжительность терапии составила 6 нед. По истечении данного времени pH влагалища был достоверно ниже, чем до начала терапии. Также было продемонстрировано достоверное улучшение качества жизни.

В 2015 г. были представлены результаты исследования, в рамках которого сравнили эффект на симптомы урогенитальной атрофии, обусловленной постменопаузой, от обычно применяемой и сниженной дозировок эстриолсодержащего препарата для местного применения Овестин [36]. Продолжительность исследования составила 3 мес. В группы сравнения вошли 120 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 55–78 лет с симптомами урогениталь-

ной атрофии. В качестве таковых расценивали наличие сухости, зуда, жжения во влагалище, диспареунию, рецидивирующие выделения из влагалища, а также контактные кровянистые выделения. Вошедших в исследование пациенток случайным образом рандомизировали в группы сравнения. В каждую из групп вошло по 60 женщин, соответствующих критериям включения. Первая группа получала местный препарат с эстриолом в форме вагинального крема в дозировке, предписанной инструкцией по медицинскому применению: 0,5 мг 1 раз в сутки, ежедневно. Женщины, вошедшие во вторую группу, получали терапию вагинальным эстриолсодержащим кремом в такой же дозировке, но через день. Выраженность симптомов вагинальной атрофии оценивали по 5-балльной шкале D. Barlow. Объективная оценка исхода терапии выполнялась следующими методами: кольпоскопическое исследование; исследование pH влагалищного содержимого; определение значения зрелости вагинального эпителия; комплексное микробиологическое исследование вагинального отделяемого. Исследование продемонстрировало эффективность локальной формы эстриола (Овестин крем) в отношении симптомов урогенитальной атрофии. При этом Овестин одинаково эффективен как у пациенток в ранней, так и у пациенток в поздней менопаузе.

Похожие результаты были продемонстрированы в другом исследовании, выполненном Л.В. Калугиной с соавт. в 2016 г. [37]. В исследование вошли 30 женщин старше 50 лет, лечение атрофического вагинита проводили в течение 30 дней эстриолом (препарат Овестин) в виде монотерапии интравагинально по 0,5 мг эстриола 1 раз в сутки в первые 2 нед, затем по 0,5 мг 2 раза в неделю. До начала терапии зуд умеренной и значительной степени выраженности имели 63,3 %, а жжение – 53,3 % участниц, соответственно. После 30 дней терапии ни одна из них не имела зуда и жжения умеренной или значительной степени выраженности; у 3,3 % женщин сохранялась незначительная степень выраженности этих симптомов; у остальных женщин симптомы перестали отмечаться. Важным этапом изучения системного действия локальной терапии эстриолом стала оценка ультразвуковых параметров толщины эндометрия у пациенток в динамике лечения. При этом статистически значимой разницы в толщине внутренней оболочки матки до и после лечения не наблюдали. Авторы сделали вывод о том, что полученные результаты дают основания рекомендовать локальную терапию эстриолом (препарат Овестин) в качестве эффективного и безопасного метода лечения атрофических процессов нижнего отдела половых путей, позволяющего сохранить здоровье женщин менопаузального возраста и значительно улучшить качество их жизни.

Эффективность применения препарата Овестин была продемонстрирована в группе женщин позднего репродуктивного возраста, имевших преждевремен-

ную недостаточность яичников [38]. У 30 % таких женщин имело место расстройство сексуальной функции. В частности, женщины отмечали снижение влечения (либидо) и отсутствие интереса к половой жизни. При этом у 20 % женщин из этой группы имела место диспареуния, а такие характерные симптомы, как сухость, зуд и жжение во влагалище, также как и контактные выделения, исходно не отмечались ни у одной пациентки. На фоне лечения местной формой препарата Овестин в дозировке 0,5 мг/сут интравагинально в течение 3 нед, затем по 0,5 мг 3 раза в неделю в течение 2 мес урогенитальные дистрофические расстройства, имевшие место при преждевременной недостаточности яичников, были устранены. Также было продемонстрировано улучшение функционального состояния органов малого таза. К концу исследования диспареуния и ноктурия не отмечались ни у одной участницы. Женщины также отметили значительное улучшение сексуальной функции: незаинтересованность в сексуальной жизни сохранилась только у 2 % из числа принявших участие в исследовании женщин. По мнению исследователей, местная терапия препаратом Овестин приводит к восстановлению слизистой оболочки влагалища у женщин, исходно имеющих изменения, характерные для дефицита эстрогена, и улучшает качество жизни женщин [38].

В 2017 г. были представлены результаты систематического обзора эффективности и безопасности эстриола в лечении вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе [5]. В электронных базах данных Medline, Cochrane, Embase, CINAHL и Google Scholar были идентифицированы 188 исследований, 22 из которых соответствовали критериям включения. Тринадцать из них являлись контролируемыми клиническими исследованиями. Платцебо-контролируемые сравнительные исследования обнаружили значительное улучшение симптоматики вагинальной атрофии, сухости и диспареунии в группах на эстриоле в сравнении с контрольными группами на плацебо. При этом увеличивалась колонизация лактобациллами от 0 до 58 % с одновременным снижением колонизации энтеробактериями. Значительное улучшение было также обнаружено при кольпоскопии: если до начала терапии уменьшение толщины эпителия наблюдали у 100 % женщин, то через 6 мес терапии – только у 30,1 %, в то время как у остальных толщина эпителия нормализовалась. Также было продемонстрировано достоверное улучшение по показателям pH среды влагалища и КПИ. Следует отметить, что не было продемонстрировано различий в эффективности между дозировками 0,5 мг и 1 мг, т. е. дозировки 0,5 мг достаточно для достижения эффекта.

В отношении эффектов на миометрий: исследование с использованием 0,5 мг эстриола вагинально в режиме 2 раза в неделю с гистероскопией и гистологическим исследованием через 6 и 12 мес после начала терапии не выявило эстрогенных эффектов на эндометрий. Другие исследования показали, что

введение во влагалище эстриола в дозировке 0,5 мг приводило к повышению уровня эстриола в эндометрии; при этом значительной разницы в содержании эстриола между влагалищем и маткой не было [5]. Поэтому оправданно долговременно применять эстриол местно в режиме 2 раза в неделю в дозировке 0,5 мг.

Подавляющее большинство исследований показали лишь кратковременное повышение уровня эстриола в крови; и только в одной работе, в которой изучалось комбинированное действие эстриола в дозировке 1 мг с суппозиториями, содержащими прогестерон, уровень эстриола в сыворотке крови увеличивался в течение 3 мес и оставался увеличенным на протяжении 6 мес терапии [5]. Поэтому предпочтение необходимо отдавать монопрепаратам эстриола. Этот систематический обзор подтвердил эффективность и безопасность применения монопрепаратов эстриола для лечения симптомов вульвовагинальной атрофии, включая пациентов групп риска после консультации с соответствующим специалистом.

R. Palmeira-de-Oliveira с соавт. (2018) протестировали *in vitro* безопасность различных топических препаратов с интравагинальным путем введения в отношении индуцирования воспалительного процесса. Оценка безопасности именно коммерчески доступных торговых наименований препаратов с интравлагалищным путем введения очень важна, поскольку помимо действующего вещества (активного ингредиента) топические формы содержат ряд наполнителей и эксципиентов, которые могут вызывать аллергические и воспалительные реакции, относящиеся к нежелательным явлениям. Тестирование проводили современным методом с использованием HET-CAM (хориоаллантамоисной мембраны куриного яйца), который является *in vitro* альтернативой негуманному *in vivo* тесту на глаза кролика. Этот качественный метод позволяет оценить потенциал раздражения. Хориоаллантамоисная мембрана реагирует на повреждение воспалительным процессом, сходным с таковым в конъюнктивальной ткани глаза кролика. Что касается тематической оценки токсичности медицинских изделий, Стандарт производства ISO 10993-10 указывает, что любой материал, раздражающий кожу или глаза, должен быть непосредственно маркирован как потенциальный вагинальный раздражитель. Это позволяет предположить, что потенциалы раздражения для глаза и вагинального эпителия схожи. Интравлагалищные лекарственные средства, продаваемые в настоящее время на рынке, были протестированы вместе с плацебо. В качестве положительного контроля был выбран ноноксинол-9 с доказанной способностью к раздражению слизистой влагалища. Овестин показал сравнимую с плацебо способность раздражать слизистую (рис. 5). Воспалительный ответ оценивали по двум методикам подсчета, основанных на разных шкалах оценки воспаления, – IS (A) и IS (B) [39].

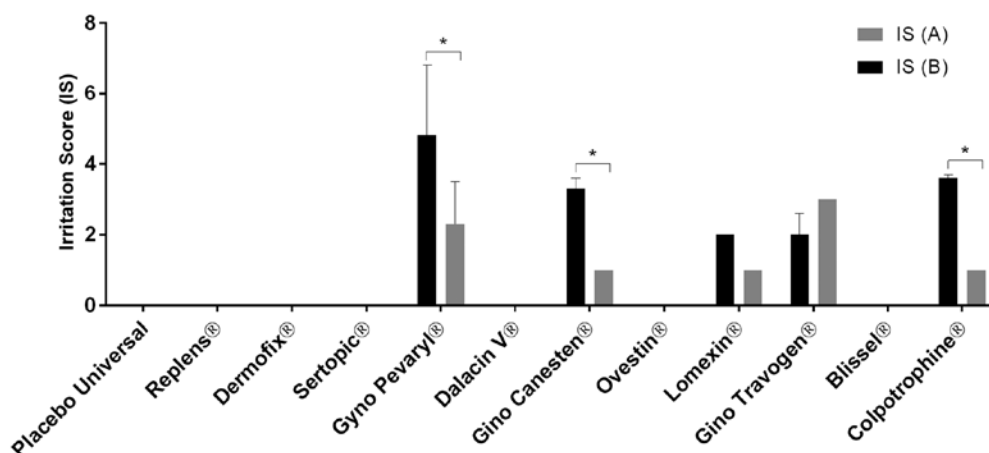


Рисунок 5. Безопасность препарата Овестин, подтвержденная тестированием *in vitro*: способность раздражать слизистую равна «0» при оценке по шкалам воспаления IS (A) и IS (B), что соответствует значениям для плацебо [39].

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между шкалами IS (A) и IS (B).

Figure 5. The safety of Ovestin as confirmed by *in vitro* testing: according to the inflammation scales IS (A) and IS (B), Ovestin® causes no irritation of the mucosa (score 0), which is identical to the value for placebo [39].

Note: * $p < 0.05$ – statistically significant differences between the IS (A) and IS (B) scales.

Заключение / Conclusion

Как в более ранних исследованиях, так и в исследованиях последних лет продемонстрировано, что эстриол при местном применении в форме вагинального крема или вагинальных суппозиториях обладает селективным действием на урогенитальный тракт и практически не влияет на пролиферацию эндометрия матки. После ежедневного применения препарата Овестин в первые недели необходим переход на поддерживающую дозу 2 раза в неделю на постоянной основе с целью предупреждения возобновления симптомов урогенитальной атрофии. Наличие «молчаливой» атрофии – повод для превентивной терапии препаратом Овестин, не дожидаясь клинических проявлений с целью предотвращения развития клинических симптомов урогенитальных расстройств (рис. 6).

Этот алгоритм соответствует рекомендациям IMS, согласно которым врачи должны проявлять инициативу, чтобы помочь своим пациенткам сообщить о симптомах, связанных с вульвовагинальной атрофией, и подобрать адекватное лечение. Следует также отметить, что терапия местными формами эстриола должна носить долгосрочный характер, т. е. применяться на постоянной основе, поскольку при прекращении поддерживающей терапии после восстановления микрофлоры и слизистой



Рисунок 6. Алгоритм ведения женщин с «молчаливой» атрофией.

Figure 6. The algorithm for the management of women with "silent" atrophy.

оболочки закономерно происходит регрессия с нарастанием симптомов вульвовагинальной атрофии и урогенитальных расстройств.

Благодарности / Acknowledgements

Выражаем благодарность группе медицинских писателей Института превентивной и социальной медицины, осуществлявших подбор ряда первоисточников для анализа, координацию работы авторов и модификацию текста рукописи под требования журнала.

Литература:

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, DVD Edition. POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-1, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-2, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-3. Available at: <https://population.un.org/WPP/Publications/>.
- Щербакова Е. Средняя продолжительность жизни в России будет устойчиво возрастать, но только в последней четверти века превысит среднемировое значение. *Демоскоп Weekly*, 2017. № 737–738. Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/2017/0737/barom04.php>.
- Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. et al. From menarche to menopause: trends among US Women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):1003–11. DOI: 10.1093/aje/kwj282. PMID: 16928728.
- Dratva J., Gómez Real F., Schindler C. et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*. 2009;16(2):385–94. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818aefef. PMID: 19034049.
- Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. The efficacy and safety of estradiol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. DOI: 10.1080/13697137.2017.1329291. PMID: 28622049.
- Руководство по климактерию. Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. М.: МИА, 2001. 685 с.
- Крымская М.Л. Климактерический период. М.: Медицина, 1989. 270 с.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.Н. Руководство по гинекологической эндокринологии. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 528 с.
- Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(2):105–8.
- Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2017;(2):8–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-8-13.
- Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С. и др. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. М., 2008.
- Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362. PMID: 22344196.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2. PMID: 23985562.
- Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2010;13(6):509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875. PMID: 20883118.
- Takahashi T.A., Johnson K.M. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–34. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
- Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(6):799–839. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.07.001. PMID: 17084674.
- Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17(5):557–63. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739.
- Глазунова А.В., Юренина С.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни женщин. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(11):29–33.
- Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В. Дистрофические и атрофические процессы нижнего отдела половых путей: современный взгляд на проблему. *Гинекология*. 2006; экстравыпуск:3–5.
- Ледина А.В. Атрофические вагиниты у женщин в постменопаузе (в помощь практическому врачу). *Гинекология*. 2006; экстравыпуск:11–3.
- Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 265 с.
- Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2018;(13):155–8.
- Кулаков В.И., Костава М.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы. *РМЖ*. 1999;1(1): 64–66.
- Менопаузальный синдром. Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия. Под ред. В.И. Кулакова, Е.М. Вихляевой. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 1996. 66 с.
- Прилепская В.Н. Влагалище и шейка матки в постменопаузе. Возможности терапии. *Практическая гинекология*. М., 1999;1(1):4–7.
- Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. Урогенитальные нарушения в постменопаузе: опыт применения препарата «Овестин». *Гинекология*. 2006;экстравыпуск:9–10.
- Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Роль эстриола в терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. *Урология*. 2007;(3):102–5.
- Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010;4(1):21–36.
- Berging E.W. Oestriol receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol*. 1980;233:9–16.
- Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–6. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102.
- Овестин (таблетки). Инструкция по медицинскому применению. П №013327/03. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-03.html>.
- Овестин (крем вагинальный). Инструкция по медицинскому применению. П №013327/02. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-02.html>.
- Овестин (суппозитории вагинальные). Инструкция по медицинскому применению. П №013327/01. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-01.html>.
- Weber M.A., Lim V., Oryszczyn J. et al. The effect of vaginal oestriol cream on subjective and objective symptoms of stress urinary incontinence and vaginal atrophy: an international multi-centre pilot study. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(1):15–21. DOI: 10.1159/000445074.
- Балан В.Е., Ковалева Л.А., Злотникова Ю.П., Тихомирова Е.В. Возможности гормональной терапии урогенитального синдрома в климактерии. *Трудный пациент*. 2015;13(8–9):20–5.
- Калугина Л.В., Татарчук Т.Ф., Занько О.В. ГенитоурINARYный менопаузальный синдром – проблема женщин элегантного возраста и не только. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;(2):68–74.
- Раззакбергманова Г.О., Матякубова З.Ш., Сапаев М.Г. Овестин в комплексной терапии урогенитальных расстройств у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *International scientific review*. 2016;(1):121–3.
- Palmeira-de-Oliveira R., Machado M.R., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira A. Testing vaginal irritation with the hen's egg test-chorioallantoic membrane assay. *ALTEX*. 2018;35(4):495–503. DOI: 10.14573/altex.171009. PMID: 29534246.

References:

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, DVD Edition. POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-1, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-2, POP/DB/WPP/Rev.2017/MORT/F07-3. Available at: <https://population.un.org/WPP/Publications/>.
- Sherbakova E. The average life expectancy in Russia will steadily increase, but only in the last quarter of a century will it exceed the world average. [Srednyaya prodolzhitel'nost' zhizni v Rossii budet ustojchivo vozrastat', no tol'ko v poslednej chetverti veka prevysit srednemiroye znachenie]. *Demoscope Weekly*, 2017. № 737–738. (In Russ.). Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2017/0737/barom04.php>.
- Nichols H.B., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. et al. From menarche to menopause: trends among US Women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol*. 2006;164(10):1003–11. DOI: 10.1093/aje/kwj282. PMID: 16928728.
- Dratva J., Gómez Real F., Schindler C. et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*. 2009;16(2):385–94. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818aefef. PMID: 19034049.
- Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C. et al. The efficacy and safety of estradiol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. DOI: 10.1080/13697137.2017.1329291. PMID: 28622049.
- Guide for menopause. Eds. V.P. Smetnik, V.I. Kulakov. [Rukovodstvo po klimakteriju. Pod red. V.I. Kulakova, V.P. Smetnik]. Moskva: MIA, 2001. 685 s. (In Russ.).
- Krymskaya M.L. Menopause. [Klimaktericheskiy period]. Moskva: Medicina, 1989. 270 s. (In Russ.).
- Serov V.N., Prilepskaya V.N., Ovsyannikova T.N. Guide to gynecological endocrinology. [Rukovodstvo po ginekologicheskoy endokrinologii]. Moskva: MEDpress-inform, 2008. 528 s. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N. Menopausal syndrome: innovations in menopausal therapy. [Klimaktericheskiy sindrom: innovacii v menopauzal'noj terapii]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017;25(2):105–8. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Estriol in the therapy of various gynecological diseases. [Estriol v terapii razlichnyh ginekologicheskikh zabolevanij]. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(2):8–13. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-8-13. (In Russ.).
- Serov V.N., Zharov E.V., Perepanova T.S. et al. Modern pathogenetic therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. A guide for doctors. [Sovremennaya patogeneticheskaya terapiya urogenital'nyh rasstrojstv v postmenopauze. Posobie dlya vrachej]. Moskva, 2008. (In Russ.).
- Baber R.J., Panay N., Fenton A., and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–68. DOI: 10.1210/jc.2011-3362. PMID: 22344196.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2. PMID: 23985562.
- Sturdee D.W., Panay N. International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*. 2010;13(6):509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875. PMID: 20883118.
- Takahashi T.A., Johnson K.M. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–34. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
- Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin. Obstet Gynaecol*. 2006;20(6):799–839. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.07.001. PMID: 17084674.
- Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17(5):557–63. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739.
- Glazunova A.V., Yureneva S.V. Prevalence of vulvovaginal atrophy and its impact on quality of life in women. The issues of terminology and the safety of local hormonal therapy. [Rasprostranennost' vul'vovaginal'noj atrofii i ee vliyaniye na kachestvo zhizni zhenshchin. Voprosy terminologii i bezopasnosti lokal'noj gormonal'noj terapii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(11):29–33. (In Russ.).
- Kostava M.N., Prilepskaya V.N., Bykovskaya O.V. Dystrophic and atrophic processes of the lower genital tract: a modern view of the problem. [Distroficheskie i atroficheskie processy nizhnego otdela polovoyh putej: sovremennyy vzglyad na problemu]. *Ginekologiya*. 2006;ekstravypusk:3–5. (In Russ.).
- Ledina A.V. Atrophic vaginitis in postmenopausal women (to help a practitioner). [Atroficheskie vaginity u zhenshchin v postmenopauze (v pomoshch' prakticheskomu vrachu)]. *Ginekologiya*. 2006;ekstravypusk:11–3. (In Russ.).
- Pushkar D.Yu., Gumin L.M. Pelvic disorders in women. [Tazovye rasstrojstva u zhenshchin]. Moskva: MEDpress-inform, 2006. 265 s. (In Russ.).
- Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Therapy for urogenital disorders in postmenopausal women. [Terapiya urogenital'nyh rasstrojstv v postmenopauze]. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(13):155–8. (In Russ.).
- Kulakov V.I., Kostava M.N. Treatment of dystrophic diseases of the vulva. [Lechenie distroficheskikh zabolevanij vul'vy]. *RMZh*. 1999;1(1): 64–66. (In Russ.).
- Menopausal syndrome. Clinic, diagnosis, prevention and hormone replacement therapy. Eds. V.I. Kulakov, E.M. Vihlyayeva. [Menopauzal'nyy sindrom. Klinika, diagnostika, profilaktika i zamestitel'naya gormonal'naya terapiya. Pod red. V.I. Kulakova, E.M. Vihlyayevoy]. Moskva: Nauchnyy centr akusherstva, ginekologii i perinatologii RAMN, 1996. 66 s. (In Russ.).
- Prilepskaya V.N. Vagina and cervix in postmenopausal women. The possibilities of therapy. [Vlagalishche i shejka matki v postmenopauze. Vozmozhnosti terapii. Prakticheskaya ginekologiya]. Moskva, 1999;1(1):4–7. (In Russ.).
- Nazarova N.M., Megevitinova E.A. Urogenital disorders in postmenopausal women: experience with the use of Ovestin. [Urogenital'nye narusheniya v postmenopauze: opyt primeneniya preparata «Ovestin»]. *Ginekologiya*. 2006;ekstravypusk:9–10. (In Russ.).
- Perepanova T.S., Hazan P.L. The role of estradiol in the therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. [Rol' estradiola v terapii urogenital'nyh rasstrojstv u zhenshchin v postmenopauze]. *Urologiya*. 2007;(3):102–5. (In Russ.).
- Serov V.N. Therapy of urogenital disorders due to estrogen deficiency. [Terapiya urogenital'nyh rasstrojstv, obuslovlennyyh deficitom estrogenov]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2010;4(1):21–36. (In Russ.).
- Berging E.W. Oestrial receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol*. 1980;233:9–16.
- Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–6. DOI: 10.1056/NEJM199309093291102.
- Ovestin (tablets). Instructions for medical use. P №013327/03. State register of medicines. [Ovestin (tabletki). Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P №013327/03. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv]. (In Russ.). Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-03.html>.
- Ovestin (vaginal cream). Instructions for medical use. P №013327/02. State register of medicines. [Ovestin (krem vaginal'nyj). Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P №013327/02. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv]. (In Russ.). Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-02.html>.
- Ovestin (vaginal suppositories). Instructions for medical use. P №013327/01. State register of medicines. [Ovestin (suppozitorii vaginal'nye). Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P №013327/01. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv]. (In Russ.). Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-p-n013327-01.html>.

35. Weber M.A., Lim V., Oryszczyn J. et al. The effect of vaginal oestriol cream on subjective and objective symptoms of stress urinary incontinence and vaginal atrophy: an international multi-centre pilot study. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):15–21. DOI: 10.1159/000445074.
36. Balan V.E., Kovaleva L.A., Zlotnikova Yu.P., Tikhomirova E.V. Possibilities of hormonal therapy of urogenital syndrome in climacteric period. [Vozmozhnosti gormonal'noj terapii urogenital'nogo sindroma v klimakterii]. *Trudnyj pacient.* 2015;13(8–9):20–5. (In Russ.).
37. Kalugina L.V., Tatarchuk T.F., Zanko O.V. Genitourinary menopausal syndrome – problem for women of elegant age and not only. [Genitourinarnyj menopauzal'nyj sindrom – problema zhenshchin elegantnogo vozrasta i ne tol'ko]. *Reproduktivnaya endokrinologiya.* 2016;(2):68–74. (In Russ.).
38. Razzakberganova G.O., Matyakubova Z.Sh., Sapaev M.G. Ovestin in the treatment of urogenital disorders in women with premature ovarian failure. [Ovestin v kompleksnoj terapii urogenital'nyh rasstrojstv u zhenshchin s prezhevremennoj nedostatochnost'yu yaichnikov]. *International scientific review.* 2016;(1):121–3. (In Russ.).
39. Palmeira-de-Oliveira R., Machado M.R., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira A. Testing vaginal irritation with the hen's egg test-chorioallantoic membrane assay. *ALTEX.* 2018;35(4):495–503. DOI: 10.14573/altex.171009. PMID: 29534246.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа», Москва, Россия; врач-невролог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. E-mail: blinov2010@googlemail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Researcher ID: F-8409-2017. Scopus Author ID: 6506003478.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russia. E-mail: blinov2010@googlemail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Victoria O. Bitsadze – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: totu1@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.



Целесообразность выявления антифосфолипидных антител и генетических мутаций системы гемостаза при неудачах экстракорпорального оплодотворения

В.И. Линников

Немецкий лечебно-диагностический центр Святого Павла;
Украина, 65023 Одесса, ул. Новосельского, д. 68/2

Для контактов: Валерий Иванович Линников, e-mail: linnikovsyava@gmail.com

Резюме

Описана прегравидарная подготовка пациентки перед повторной попыткой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) после четырех неудачных. Учитывая отягощенный персональный и семейный анамнез, у пациентки было проведено изучение системы гемостаза, включая исследование на генетические мутации. Выявлены высокий титр антифосфолипидных антител различного спектра и мультигенные мутации тромбофилической направленности. Для коррекции приобретенной и мультигенной тромбофилии была проведена витаминно-антиоксидантная и иммунная терапия внутривенными иммуноглобулинами, а также гирудотерапия. После наступления беременности на протяжении всей гестации проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами, антиагрегантная, антиоксидантная терапия под динамичным контролем маркеров тромбофилии – уровней Д-димера, комплекса тромбин-антитромбин и агрегационной функции тромбоцитов. Беременность успешно завершилась родами в 39 недель.

Ключевые слова: антифосфолипидные антитела, приобретенная и генетическая тромбофилия, неудачи экстракорпорального оплодотворения, иммунная терапия, гирудотерапия

Статья поступила: 20.05.2019; **в доработанном виде:** 05.06.2019; **принята к печати:** 05.08.2019.

Конфликт интересов

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

Для цитирования: Линников В.И. Целесообразность выявления антифосфолипидных антител и генетических мутаций системы гемостаза при неудачах экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):240–244. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.240-244.

Significance of detecting antiphospholipid antibodies and genetic mutations of hemostasis for in vitro fertilization

Valery I. Linnikov

Saint Paul German Medical and Diagnostic Center; 68/2 Novoselskogo St., Odessa 65023, Ukraine

Corresponding author: Valery I. Linnikov, e-mail: linnikovsyava@gmail.com

Abstract

A case of pregravid preparation is described for an in vitro fertilization (IVF) attempt in a woman after four previous IVF failures. Considering her personal and family aggravated medical history, including the family anamnesis, the patient underwent a hemostasis examination including a test for genetic mutations. A high titer of antiphospholipid antibodies of various types and multigene mutations associated with thrombophilia were found. For the treatment of acquired and inherited thrombophilia, vitamin-antioxidant and intravenous immunoglobulin therapy was initiated as well as a course of hirudotherapy. After starting of pregnancy throughout the gestation period, anticoagulant therapy by low molecular weight heparins, antiplatelet, and antioxidant therapy was carried out; in parallel, D-dimer, thrombin-antithrombin and platelet aggregation markers of thrombophilia were monitored. Pregnancy successfully ended by childbirth at 39 weeks.

Key words: antiphospholipid antibodies, acquired and genetic thrombophilia, in vitro fertilization failure, immune therapy, hirudotherapy

Received: 20.05.2019; in the revised form: 05.06.2019; accepted: 05.08.2019.

Conflict of interests

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

For citation: Linnikov V.I. Significance of detecting antiphospholipid antibodies and genetic mutations of hemostasis for in vitro fertilization. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):240–244. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.240-244.

Введение / Introduction

При зачатии и беременности на процесс имплантации, инвазии трофобласта и плацентации неблагоприятное влияние оказывают антифосфолипидные антитела (АФА). Важнейшей причиной неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является антифосфолипидный синдром (АФС) и, как следствие, приобретенная тромбофилия. По данным А.Д. Макацария и соавт., АФА выявляются у 35 % пациенток с бесплодием и неудачными ЭКО в анамнезе, а тромбофилии (приобретенные + генетические) у таких пациентов достигают 80 % и выше [1, 2].

АФА практически влияют на каждый этап развития плода, особенно на инвазию и имплантацию бластоцисты, так как замедляют дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, и их наличие в сыворотке крови у женщины можно связать с неблагоприятными исходами беременности [3]. АФА повышают уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и тканевого фактора, что приводит к снижению секреции активаторов плазминогена и эндотелина-1. При

этом необходимо отметить, что АФА в сочетании с белками-кофакторами (β_2 -гликопротеин 1, аннексин V и др.) повреждают эндотелиальные мембраны, вызывая эндотелиопатию и, нарушая фибринолитическое звено системы гемостаза, вызывают тромбофилическое состояние [4].

АФС является системным аутоиммунным заболеванием. В настоящее время не существует единой терапевтической тактики по отношению к иммунотерапии АФС.

Значительный интерес исследователи проявляют к иммуномодуляции препаратами иммуноглобулинов [5]. Мы в своей практике применяем пассивную иммунотерапию при помощи внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ) [6]. Различные исследования указывают на способность Т-клеток (Treg) ингибировать цитотоксическую активность CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток. Это дает возможность рассматривать Treg в качестве основных претендентов на роль клеток, управляющих иммунным равновесием в системе «мать–плод» [7].

При подготовке пациенток с тромбофилиями к ЭКО А.Д. Макацария и соавт. рекомендуют проводить превентивную гирудотерапию в фертильном цикле с дальнейшей терапией тромбофилии наиболее эффективными прямыми антикоагулянтами – низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [8].

Клинический случай / Clinical case

Пациентка К., 37 лет, обратилась с жалобами на бесплодие и 4 неудачные попытки ЭКО в нескольких репродуктивных клиниках. В двух попытках ЭКО беременность прерывалась на 2-й и 3-й неделях после переноса эмбриона.

Гинекологический анамнез

Менархе с 14 лет, менструации регулярные, безболезненные. В замужестве отмечала иногда задержку месячных до 8–10 дней с последующей обильной менструацией.

Соматически здорова. В браке 15 лет. Отмечает неоднократные, по 2–3 раза в год рецидивы герпеса. Анализ на TORCH-инфекции выявил вирус герпеса тип II и цитомегаловирус с высокими уровнями антител IgG/IgM.

Семейный анамнез

Отец дважды перенес инфаркт миокарда в возрасте 45 и 47 лет; у матери в возрасте 47 лет – ишемический инсульт головного мозга.

Лабораторная диагностика

Гемостазиограмма: фибриноген – 4,6 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 27 с; протромбиновый индекс (ПТИ) – 132; тромбоциты – 120×10^9 /л; агрегационная активность тромбоцитов при индукции АДФ – 96 %, при индукции ристомиином – 92% (норма – 30–55 %); содержание Д-димера – 0,3 мкг/мл (норма < 0,5 мкг/мл), гомоцистеина – 18,5 мкмоль/л (норма < 7 мкмоль/л). Выявлен волчаночный антикоагулянт (ВА). Скрининг на АФА: антитела к кардиолипину (IgG/IgM) – 18 Ед/мл (норма < 10 Ед/мл); антитела к белковым кофакторам: β_2 -гликопротеину I (IgG/IgM) – 42,9 Ед/мл (норма < 5 Ед/мл); к аннексину V (IgG/IgM) – 28,09 МЕ/мл (норма < 5 МЕ/мл).

Пациентка обследована на генетические формы тромбофилии. Обнаружена гетерозиготная мутация в генах FV (Leiden), MTHFR C677T; гомозигота 675 4G/4G гена PAI-1 с уровнем PAI-1 85,5 нг/мл (норма – 7–40 нг/мл), гетерозигота 455 G/A гена фибриногена.

Клинический диагноз

Сочетанная приобретенная (АФС) и мультигенная тромбофилия, гипергомоцистеинемия, бесплодие I (повторные неудачи ЭКО в анамнезе).

Тактика ведения

Пациентке были даны рекомендации не вступать в протокол ЭКО в связи с высокими титрами маркеров тромбофилии и уровней АФА.

В целях коррекции системы гемостаза проведена иммунотерапия ВВИГ: 200 мл (5 % раствор октагама, 25 мл) внутривенно капельно 1 раз в неделю 3 нед подряд с одновременным приемом фолиевой кислоты (5 мг/сут), комбинированного препарата фолиевой кислоты (400 мкг) и цианокобаламина (2 мкг), витамина Е, антиоксидантов, комбинированного препарата ацетилсалициловой кислоты (150 мг) и магния гидроксида (30,39 мг). Через 1 мес назначено 15 сеансов гирудотерапии. После 12-го сеанса пациентка отметила задержку менструации. Тестами уровня хорионического гонадотропина человека установлена спонтанная беременность раннего срока. Гирудотерапия отменена, назначена антикоагулянтная (НМГ), антиагрегантная и антиоксидантная терапия: эноксапарин натрия по 0,6 мл 1 раз в сутки, комбинация ацетилсалициловой кислоты (150 мг) и магния гидроксида (30,39 мг), микронизированный прогестерон (200 мг) интравагинально 2 раза в сутки, комбинация фолиевой кислоты (400 мкг) и цианокобаламина (2 мкг), витамин Е, органические соли магния в комбинации с витамином В₆, омега-3-жирные кислоты.

В конце I триместра по данным повышения маркеров тромбофилии – Д-димера и комплекса тромбин–анти тромбин (1,1 мкг/мл и 5,2 мкг/мл, соответственно) доза эноксапарина натрия была увеличена до 1 мл (0,4 мл утром и 0,6 мл вечером). Ввиду усиления агрегации тромбоцитов антиагрегационная терапия была дополнена приемом дипиридамола по 25 мг 2 раза в сутки. Дальнейший мониторинг гестации прогрессирование тромбофилии не выявил.

В сроке 39 нед беременности произошло родовое излитие околоплодных вод при незрелой шейке матки. Произведено кесарево сечение. Извлечен мальчик массой 3450 г, рост – 49 см, по шкале Апгар – 8/8 баллов.

В послеродовом периоде антикоагулянтная терапия была продолжена в течение 1 мес – 0,4 мл эноксапарина натрия 1 раз в сутки.

Обсуждение / Discussion

Значимым анамнестическим фактором, могущим указать на наличие у нашей пациентки АФА и приобретенных факторов тромбофилии, могли явиться частые эпизоды рецидивов герпеса с высоким уровнем антител IgG/IgM. По данным многих исследователей, у пациентов с герпетической инфекцией в 45–50 % случаев развивается АФС [9–11]. На вероятность наличия генетических мутаций у пациентки указывал отягощенный тромбогенный анамнез ее родителей, что и было выявлено у К. при глубоком исследовании системы гемостаза. Оптимизма получить желаемый результат доставляла и информация из анамнеза о том, что у женщины наблюдались периодические задержки, а затем обильные месячные, которые можно трактовать как эмбриональные потери. Неудачу ЭКО, когда был перенос криоэмбриона после годовой паузы протокола гиперстимуляции овуляции

и диагностирована нидация эмбриона с последующим прерыванием, можно трактовать как неготовность эндометрия к полноценной нидации эмбриона в связи с разрушением аннексового щита высоким уровнем АФА к аннексину V. Разрушение аннексина V на апикальной поверхности трофобласта является причиной тромбозов и репродуктивных потерь.

Патогенез репродуктивных потерь вследствие АФС можно связывать и с нетромботическими проявлениями АФА, так как усиливается адгезивность предимплантационного эмбриона, нарушается развитие синцития, а также глубина инвазии трофобласта. Подавляется синтез хорионического гонадотропина, при этом возникает недостаточный уровень плацентарного прогестерона, который несет ответственность за сохранение беременности.

Эти механизмы также раскрывают суть неудач при оплодотворении и пересадке эмбриона у женщин с АФА [2].

В нашем случае ситуация усугублялась еще и тем, что у пациентки имелся полиформизм в фибринолитическом звене гемостаза – гомозиготная мутация PAI-1 с высоким уровнем ингибитора (82,9 нг/мл). Тем самым эндогенный фибринолитик плазминоген был значительно блокирован при переходе в активную форму – плазмин, что усугубляло тромбофилическое состояние. В результате гипофибринолиза нарушалось внедрение бластоцисты на необходимую глубину и определяло неудачный результат ЭКО.

Фермент гирудин, находящийся в слюне пиявок, помимо более 100 биологически активных веществ, имеет огромную фибринолитическую активность, сохраняющуюся в организме несколько месяцев, эффективен при дефиците эндогенных фибринолитиков и подавленном фибринолизе.

Гипергомоцистеинемия рассматривается сейчас как одна из форм приобретенной тромбофилии. Эндотелиопатия, возникающая при высоких уровнях гомоцистеина, приводит к активации коагуляции, нарушается также процесс фибринолиза.

Фолиевая кислота занимает главное место в лечении гипергомоцистеинемии в комплексе с кофакторами реметилирования гомоцистеина – витаминов B₆ и B₁₂. Прием фолиевой кислоты в количестве 400–500 мкг/сут до и во время беременности нормализует уровень гомоцистеина, снижает частоту развития дефекта нервной трубки, аномалий эмбриогенеза мозга и других опасных аномалий у плода.

Таким образом, персональный подход, особенно в результате повторных неудач ЭКО, с возможным обнаружением причин, вызванных приобретенной и/или генетической тромбофилией, а также избирательная терапия могут приводить к значительному улучшению результатов программ ЭКО.

Заключение / Conclusion

Выявление АФА, приобретенной и генетической тромбофилии информирует репродуктолога о нецелесообразности проведения ЭКО без превентивной коррекции системы гемостаза.

Иммунная терапия ВВИГ эффективна при высоких уровнях АФА, а гирудотерапия – при подготовке к беременности у пациенток с мутацией гена PAI-1 и высоким уровнем ингибитора.

Прямой антикоагулянт низкомолекулярный гепарин является базовым препаратом при терапии тромбофилии на протяжении всей гестации и в послеродовом периоде для профилактики тромботических осложнений.

Литература:

- Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О. и др. Тромбофилия и тромбозомболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):89–96.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. *Практическая медицина*. 2012;(5):9–21.
- Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered β_2 -glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):140–50. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P.
- Franklin R.D., Kuten W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2981–5. DOI: 10.1093/humrep/17.11.2981.
- Carp H.J., Sapir T., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(3):327–32. DOI: 10.1385/CRIAI:29.3:327.
- Линников В.И. Клинико-лабораторные показатели беременных с антифосфолипидным синдромом при комплексной терапии с применением внутривенного иммуноглобулина. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(3):11–6. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.011-016.
- Chen M.L., Sapir R.M., Porter T.F. Regulatory T-cells suppress tumorspecific CD8 T-cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(2):419–24. DOI: 10.1073/pnas.0408197102.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Под ред. А.Д. Макацария. М.: Триада-Х, 2007. 456 с.
- Долгушина Н.В. Ведение беременности и родов у больных генитальным герпесом и антифосфолипидным синдромом: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000. 25 с.
- Prober C.G. Epidemiology and transmission of herpes simplex virus in pregnancy and the neonate. *Herpes*. 1995;2(1):13–5.
- Линников В.И. Диагностика, принципы лечения и профилактики тромбофилических состояний, обусловленных первичным антифосфолипидным синдромом у беременных, рожениц и родильниц: Автореф. дис. докт. мед. наук. Одесса, 2006. 36 с.

References:

1. Makatsariya A.D., Akinshina S.V., Bitsadze V.O. et al. Thrombophilia and thromboembolic complications associated with use of assistive reproductive technologies. [Trombofiliya i tromboembolicheskie oslozheniya, svyazannye s ispol'zovaniem vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2014;8(2):89–96. (In Russ.).
2. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. [Patogeneticheskoe znachenie antifosfolipidnykh antitel]. *Prakticheskaya medicina*. 2012;(5):9–21. (In Russ.).
3. Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered β_2 -glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):140–50. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P.
4. Franklin R.D., Kuttan W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2981–5. DOI: 10.1093/humrep/17.11.2981.
5. Carp H.J., Sapir T., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(3):327–32. DOI: 10.1385/CRIAI.29.3.327.
6. Linnikov V.I. Clinical and laboratory indicators of pregnant women with antiphospholipid syndrome in complex therapy with using of intravenous immunoglobulin. [Kliniko-laboratornye pokazateli beremennykh s antifosfolipidnym sindromom pri kompleksnoy terapii s primeneniem vnutrivennogo immunoglobulina]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2015;9(3):11–6. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.3.011-016.
7. Chen M.L., Sapir R.M., Porter T.F. Regulatory T-cells suppress tumorspecific CD8 T-cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(2):419–24. DOI: 10.1073/pnas.0408197102.
8. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M. et al. Antiphospholipid syndrome – immune thrombophilia in obstetrics and gynecology. Ed. A.D. Makatsaria. [Antifosfolipidnyy sindrom – immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii. Pod red. A.D. Makatsariya]. *Moskva: Triada-X*, 2007. 456 s. (In Russ.).
9. Dolgushina N.V. Management of pregnancy and childbirth in patients with genital herpes and antiphospholipid syndrome. [Vedenie beremennosti rodov u bol'nykh genital'nykh herpesom i antifosfolipidnym sindromom]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2000. 25 s. (In Russ.).
10. Prober C.G. Epidemiology and transmission of herpes simplex virus in pregnancy and the neonate. *Herpes*. 1995;2(1):13–5.
11. Linnikov V.I. Diagnosis, principles of treatment and prevention of thrombophilic conditions caused by the primary antiphospholipid syndrome in pregnant women, parturient women and puerperas. [Diagnostika, principy lecheniya i profilaktiki trombofilicheskikh sostoyaniy, obuslovlennykh pervichnym antifosfolipidnym sindromom u beremennykh, rozhenic i rodil'nic]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. *Odessa*, 2006. 36 s. (In Russ.).

Сведения об авторе:

Линников Валерий Иванович – д.м.н., профессор, Немецкий лечебно-диагностический центр Святого Павла, Одесса, Украина. E-mail: linnikovsyava@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6877-2777>.

About the author:

Valery I. Linnikov – MD, PhD, Professor, Saint Paul German Medical and Diagnostic Center, Odessa, Ukraine. E-mail: linnikovsyava@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6877-2777>.



Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors

Ismail Elalamy^{1,2,3}

¹ Medicine Sorbonne University; 12 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France;

² Hospital Tenon; 4 Rue de la Chine, 75020 Paris, France;

³ Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Abstract

The most common cause of thrombosis is ischemic heart attack, the second one is stroke, and the third one is venous thrombosis. According to European studies, venous thrombosis accounts for about 12 % of the population's deaths. The pathogenesis of thrombosis is well presented in the form of the Virchow's triad; that includes damage to the vascular endothelium, hypercoagulation and stasis. A pregnant woman is deficient in fibrinolytics and excessive in procoagulants. Pregnancy can be seen as a natural example of the Virchow's triad: the woman develops a state of hypercoagulation only because she is pregnant. Hypercoagulable state in pregnant women directly correlates with age, genetic thrombophilias, and autoimmune diseases. The formation of a blood clot may be associated with genetic factors, the so-called familial thrombophilias. This type of thrombophilia is caused by abnormalities in the genes that carry information about proteins involved in blood coagulation – proteins C and S, antithrombin III, Leiden mutation, prothrombin anomaly G 20210A. Thus, thrombosis is the result of an interaction between genetic and acquired risk factors or a combination of them. This is confirmed by the RIETE data registry. It is highly advisable to identify patients at risk and determine the strategy of managing these patients with the least dangerous consequences.

Key words: venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, thrombosis, Leiden mutation

Received: 21.06.2019; **accepted:** 08.08.2019.

Conflict of interests

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

Meeting Presentation

This lecture was presented at the scientific event in Sechenov University (16 May 2019, Moscow, Russia).

For citation: Elalamy I. Venous thrombosis in pregnant women: genetic and epigenetic risk factors. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):245–254. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254.

Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска

И. Элалами^{1,2,3}

¹ Медицинский Университет Сорбонны; Франция, 75006 Париж, Улица медицинского факультета, д. 12;

² Госпиталь Тенон; Франция, 75020 Париж, Китайская улица, д. 4;

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62

Резюме

Самой частой причиной развития тромбоза является ишемический сердечный приступ, на втором месте – инсульт, на третьем – венозный тромбоз. По результатам европейских исследований, венозный тромбоз составляет в совокупности около 12 % смертей населения. Патогенез тромбоза представлен в триаде Вирхова, которая включает повреждение эндотелия сосуда, гиперкоагуляцию и стаз. У беременной женщины формируется дефицит фибринолитиков и избыток прокоагулянтов. Беременность является натуральной триадой Вирхова – женщина имеет состояние гиперкоагуляции только потому, что она

является беременной. Гиперкоагуляционное состояние у беременных прямо коррелирует с возрастом, генетическими тромбофилиями, аутоиммунными заболеваниями. Возникновение тромба может быть связано и с генетическими факторами, так называемыми семейными тромбофилиями. Данный вид тромбофилии обусловлен аномалиями в генах, несущих информацию о белках, принимающих участие в свертывании крови – протеины C и S, антитромбин III, мутация Лейдена, аномалия протромбина G 20210A. Таким образом, тромбоз является результатом взаимодействия между генетическими и приобретенными факторами риска или их комбинацией. Это подтверждается данными регистра RIETE. Необходимо выявлять пациентов в группе риска и определять стратегию ведения больных с наименьшими опасными последствиями.

Ключевые слова: тромбоз эмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии, венозная тромбоз эмболия, тромбоз, мутация Лейдена

Статья поступила: 21.06.2019; **принята к печати:** 08.08.2019.

Конфликт интересов

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

Представление на научном мероприятии

Данная лекция была представлена на научном мероприятии в Сеченовском Университете (16 мая 2019 г., Москва, Россия).

Для цитирования: Элалами И. Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и эпигенетические факторы риска. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):245–254. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.245-254.

It can be said that venous thrombosis is a disease with five different clinical manifestations: deep vein thrombosis (DVT) characterized by permanent embolism leading to two main outcomes – pulmonary embolism (PE) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The fourth manifestation is a post-thrombotic syndrome (PTS), which causes severe and disabling trophic skin lesions. Death as a result of PE or CTEPH is the fifth manifestation of venous thromboembolism (VTE). PE remains the most serious complication, initiating 15 thousand deaths per year in France alone (**Fig. 1**).

Можно сказать, что венозный тромбоз – это заболевание с пятью различными типами клинических проявлений: тромбоз глубоких вен (ТГВ, англ. – Deep Vein Thrombosis, DVT), характеризующийся постоянной эмболией, ведущей к двум основным исходам – легочной эмболии (тромбоз эмболии легочной артерии – ТЭЛА, англ. – Pulmonary Embolism, PE) и хронической тромбоз эмболии легочной гипертензии (англ. – Chronic ThromboEmbolic Pulmonary Hypertension, CTEPH). Четвертое проявление – пост-тромботический синдром (ПТС, англ. – PostThrombotic Syndrome, PTS), вызывающий тяжелые и инвалидизирующие трофические поражения кожи. Смерть как следствие ТЭЛА или CTEPH является пятым проявлением [1]. ТЭЛА остается самым серьезным осложнением венозной тромбоз эмболии (ВТЭ), инициирующим во Франции 15 тыс. смертей в год (**рис. 1**).

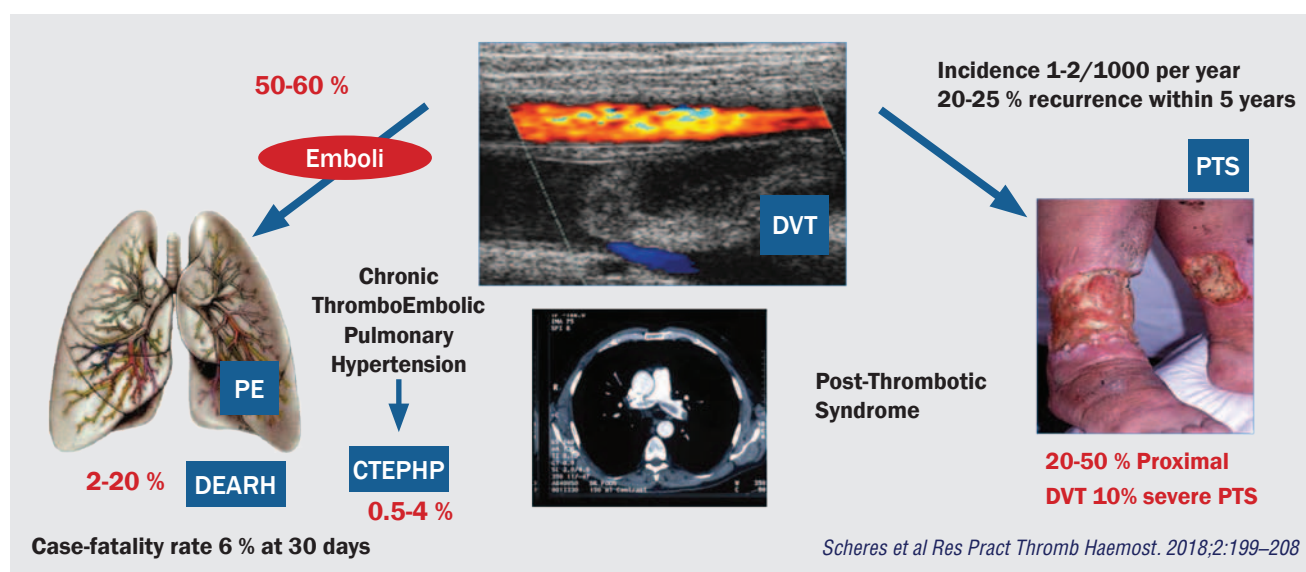


Figure 1. Venous thromboembolism – one disease with five clinical manifestations.

Рисунок 1. Венозная тромбоз эмболия – заболевание с пятью типами клинических проявлений.

The estimates of thrombotic conditions per 100 000 population in Denmark, Korea, Hong Kong, Sweden, and the United States show that the primary cause is ischemic heart attack. The second one is stroke. And the third one is venous thrombosis [2–4]. Moreover, the incidence rates are growing. So we become more and more vulnerable in terms of the risk of death caused by venous thrombosis. Notably, people of the African and African American origin are in a higher risk as compared to Hispanic-Latinos or Asian people. So we are not all equally prepared to resist that enemy. In Europe, venous thrombosis amounts to ~ 12 % of all deaths [5]. It is more than AIDS, breast cancer, and traffic accidents together (Fig. 2, 3).

Оценки тромботических состояний на 100 тыс. населения в Дании, Корее, Гонконге, Швеции, США показывают, что самой частой причиной развития патологии является ишемический сердечный приступ. Второй причиной является инсульт, третьей – венозный тромбоз [2–4]. Более того, их число растет. Таким образом, мы становимся все более подвержены риску смерти от венозного тромбоза, причем чернокожие или афроамериканцы в большей степени, чем испанцы и латиноамериканцы, и, конечно, чем азиаты. Так что мы не равны перед лицом этого врага. По результатам исследований в Европейском сообществе, венозный тромбоз составляет в совокупности около 12 % смертей населения [5]. Это больше, чем СПИД, рак груди и дорожно-транспортные происшествия вместе взятые (рис. 2, 3).

VTE INCIDENCE BY ETHNICITY

Women's Health Initiative (WHI) linked to Medicare claims
VTE occurrence among 71,267 post-menopausal women during 1993–2012.

	All ^c	White	Black / African American	Hispanic / Latino	Asian / Pacific Islander
Total participants	71,267	61,235	5574	1785	1619
Total number of VTE	2481	2194	210	32	17
Mean follow-up in years	8,57	8,86	6,75	5,69	7,46
VTE incidence ^a / 1000 person years	4,06	4,04	5,58	3,15	1,41
Inclidence rate ratio (95 % CI)	–	1.00 ^b	1.38 (1.20, 1.59)	0.78 (0.55, 1.11)	0.35 (0.22, 0.56)
p-Value	–	–	<0.001	0.16	<0.001

Case fatality rate 8% at 28 days and 22% at 1 year (comorbidities+++)
Annualized rate of recurrence 5.30 per 100 person years

Burwen et al Thromb Res 2017; 150: 78-85

Figure 2. Estimates of thrombotic conditions per 100 000 population.

Рисунок 2. Оценка распространенности тромбозов на 100 тыс. населения.

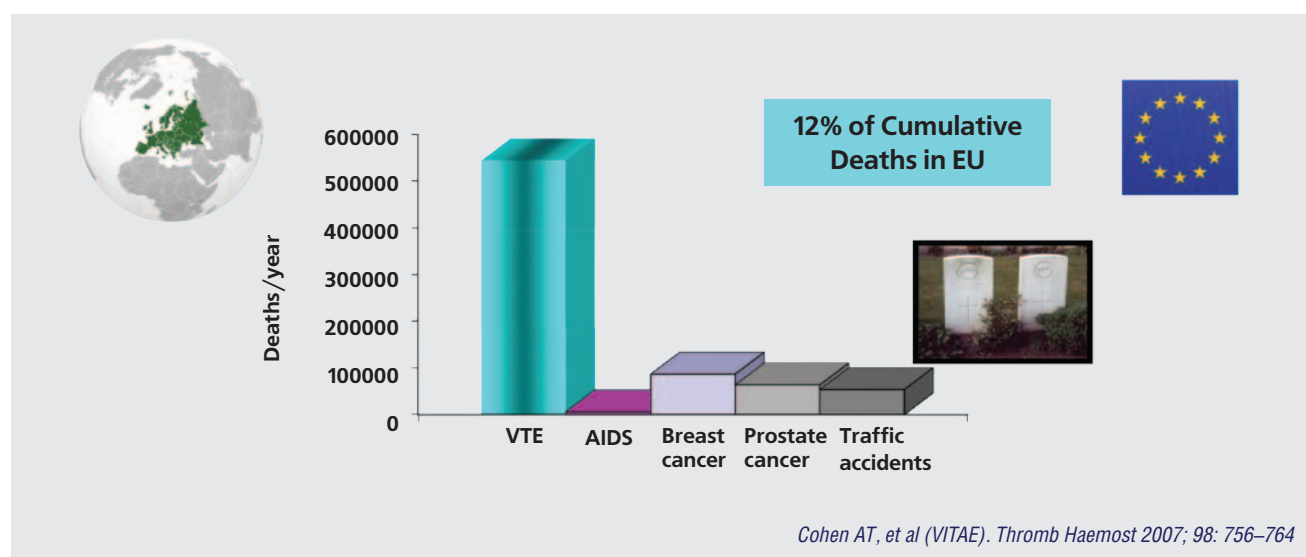


Figure 3. Venous thromboembolism is major public health problem.

Рисунок 3. Венозная тромбоземболия: основная проблема общественного здоровья.

How does the pathological formation of blood clots start? The essence of the mechanism is remarkably represented by the Virchow's triad (**Fig. 4**), which includes damage to the vascular endothelium, hypercoagulation and stasis [6]. These three are the key processes leading to the imbalance in the hemostatic system and the development of thrombosis. Activation of blood clotting, venous congestion, damage to the blood vessel walls often occur during pregnancy. These developments depend on the fetus weight, the motor activity of the mother, her genetic characteristics and much more. But the problem is that sometimes venous congestion develops faster because the pregnant woman with varicose veins spends too much time in bed. Increased risks of thrombosis can also be associated with damage to the blood vessel wall in the postpartum period, which can trigger thrombosis in case of childbirth trauma, or after the insertion of a central venous catheter, or on the background of previous episodes of thrombosis.

Как запускается патологическое образование кровяных сгустков? Суть механизма замечательно представлена в триаде Вирхова (**рис. 4**), которая включает повреждение эндотелия сосуда, гиперкоагуляцию и стаз [6]. Таким образом, данные три процесса являются ключевыми в нарушении системы гемостаза и развитии тромбоза. Активация стадий свертывания крови, венозный застой, повреждение стенки кровеносного сосуда часто возникают во время беременности, что зависит от веса вынашиваемого плода, двигательной активности матери, ее генетических особенностей и многого другого. Но проблема в том, что иногда венозный застой усиливается из-за постельного режима при варикозном расширении вен. Также увеличиваются риски тромбоза при повреждении стенки кровеносного сосуда из-за родов в послеродовом периоде, что может спровоцировать патологию в случае травмы, или установки центрального венозного катетера, или при наличии предыдущих случаев тромбоза в анамнезе.

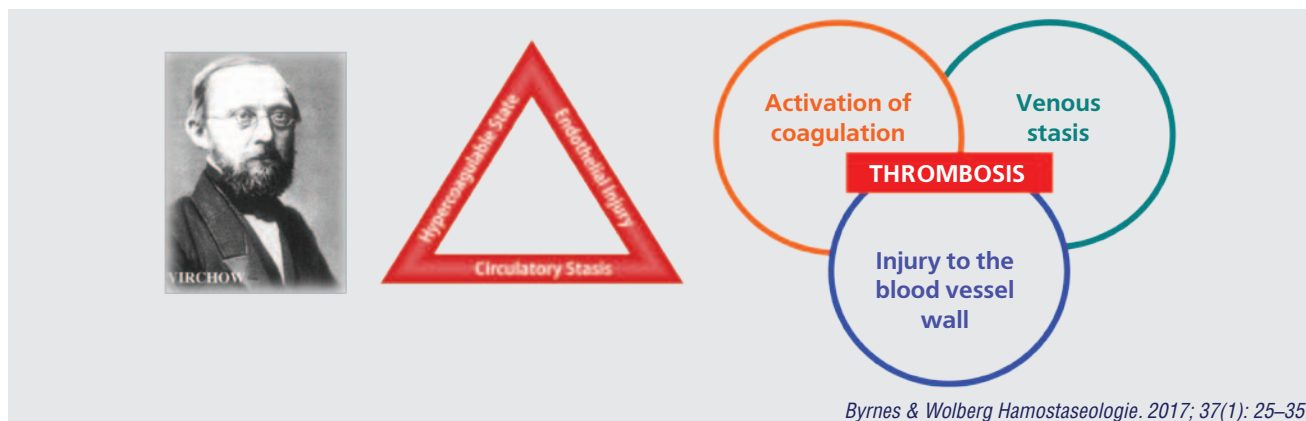


Figure 4. The Virchow's triad.

Рисунок 4. Триада Вирхова.

In pregnant women, the balance between the proactive and inhibiting factors of hemostasis is unstable. In the state of hypercoagulation, the proactive Factors II, V, VII, IX, X etc. are increased. And there is a decrease in the inhibiting potential of protein C, which is called Protein C-resistance [7]. So a pregnant woman has an excess of procoagulants and a deficiency of fibrinolytic factors (**Fig. 5**). Pregnancy is a natural example of the Virchow's triad: the woman develops the state of hypercoagulation just because she is pregnant [8].

Venous stasis can develop during pregnancy and after childbirth when aggravated by: flight for more than 4 hours, prolonged bed rest, a sudden change in body position, heart failure, varicose vein disease. Other causes of venous stasis in the postpartum period include damage to the vascular wall due to large-scale orthopedic surgery, invasive surgical procedures, injuries, and previous episodes of thrombosis, as well as a central vein catheterization or a pacemaker insertion [7].

У беременных баланс между активирующими и ингибирующими факторами гемостаза устойчив. В случае гиперкоагуляции наблюдается увеличение проактивированных факторов II, V, VII, IX, X и т. д. Все они увеличены. Одновременно имеется снижение ингибиторной способности протейна С, так называемая резистентность к протейну С [7]. Таким образом, у женщины формируется дефицит фибринолитиков и избыток прокоагулянтов (**рис. 5**). Беременность является натуральной триадой Вирхова – женщина имеет состояние гиперкоагуляции только потому, что она является беременной [8].

Венозный стаз может развиваться во время беременности и после родов на фоне следующих обстоятельств: многочасовой перелет (больше 4 ч), постельный режим, резкое изменение положения тела, сердечная недостаточность, варикозная болезнь. Дополнительно в послеродовом периоде может иметь значение повреждение сосудистой стенки вследствие масштабных ортопедических хирургических вмешательств, инвазивных хирургических процедур, травм, наличия тромбоза в прошлом, при катетеризации центральной вены или постановке кардиостимулятора [7].

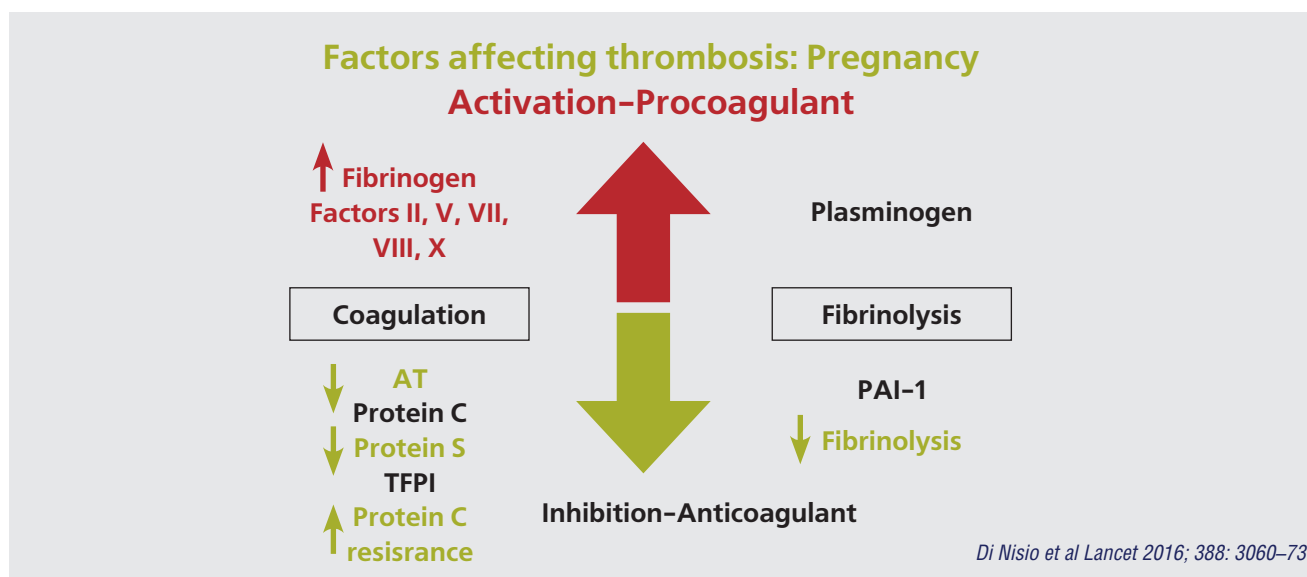


Figure 5. Hypercoagulable state and pregnancy.

Рисунок 5. Состояние гиперкоагуляции и беременность.

Hypercoagulable state in pregnant women correlates with their age, inherited thrombophilias, and autoimmune diseases.

We are especially interested in the specific vascular segment and the factors triggering blood clotting. The clot formation depends on both plasmatic and cellular factors. Recently, Neutrophils Extracellular Traps (NETs) have been described. Their main components incorporate histones, enzymes and peptides of the granules [9–11]. Using these NETs, neutrophils catch bacteria at the site of the damage (**Fig. 6**).

In venous thrombosis, activated endothelium releases von Willebrand factor and P-selectin, which attract platelets and neutrophils. During activation, the platelets induce the neutrophils, and they release extracellular traps, which become scaffolds for clot formation and platelet adhesion. The NETs trigger the breakdown of the tissue factor inhibitor and the stimulation of Xa factor. Thus, NETs also participate in paving the "platelet road".

As we know, in pregnancy, the NETs are released by the action of estrogens and G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor). Progesterone acts in the opposite way.

According to the Virchow's triad [6], thrombosis causes three major disorders: hypercoagulation, stasis, and vascular damage. Let us consider the problem by looking at a 3D model (**Fig. 7**). A combination of three groups of factors: genetic (thrombophilia, etc.), acquired (pregnancy, smoking, etc.), and environmental factors (immobilization, trauma, etc.) can lead to VTE.

The formation of a blood clot in a patient is most likely associated with genetic factors (the so-called familial thrombophilias) or acquired factors (pregnancy, cancer, environmental factors, trauma,

Гиперкоагуляционное состояние у беременных прямо коррелирует с возрастом, генетическими тромбофилиями, аутоиммунными заболеваниями.

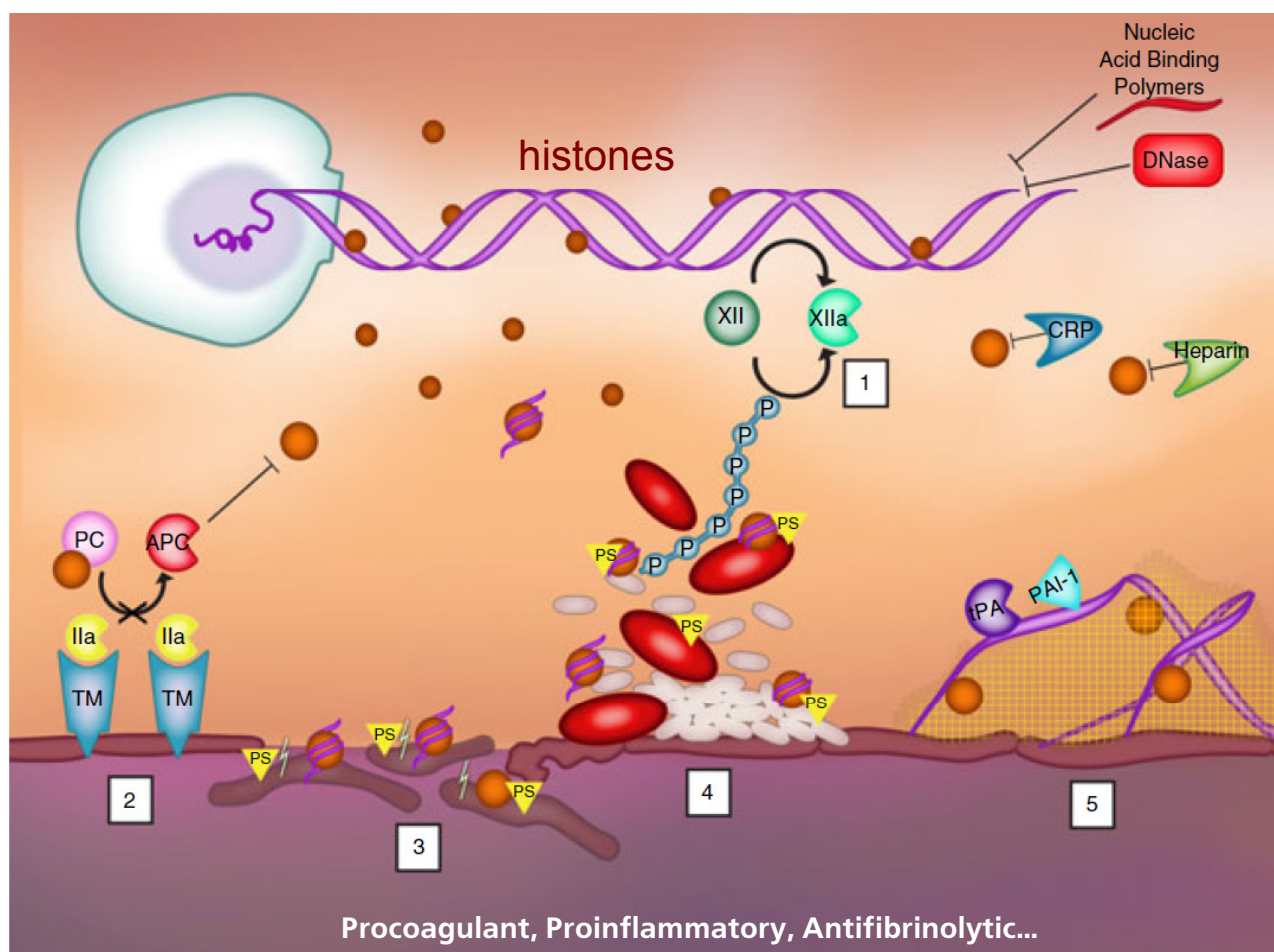
Наиболее актуальной и интересующей нас составляющей является участок сосудистой стенки с совокупностью факторов, ведущих к образованию тромба. Особенности формирования тромба обусловлены взаимодействием плазматических и клеточных факторов свертывания. Недавно были описаны внеклеточные ловушки (сети) нейтрофилов (NETs). Основными компонентами внеклеточных нейтрофильных ловушек являются гистоны, ферменты и пептиды гранул [9–11]. С помощью данных сетей нейтрофилы улавливают бактерии в месте повреждения (**рис. 6**).

При венозном тромбозе активированный эндотелий высвобождает фактор фон Виллебранда и Р-селектин, которые привлекают тромбоциты и нейтрофилы. Во время активации тромбоциты индуцируют нейтрофилы, и те высвобождают внеклеточные ловушки, которые становятся каркасом для построения тромба и адгезии тромбоцитов. NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха фактора. Таким образом, NETs – это еще одни строители «тромбоцитарной дороги».

У беременных NETs высвобождаются за счет эстрогенов и G-CSF (англ. – granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), а прогестерон обладает противоположным эффектом.

Согласно триаде Вирхова [6], при тромбозе возникают три фактора: гиперкоагуляция, стаз и повреждение сосудов. Рассмотрим проблему в 3D-модели (**рис. 7**). К ВТЭ может приводить сочетание трех групп факторов: генетических (тромбофилия и др.), приобретенных (беременность, курение и т. п.) и факторов окружающей среды (иммобилизация, травма и т. п.).

Возникновение тромба у пациента наиболее вероятно может быть связано с генетическими факторами, так называемыми семейными тромбофилиями, приобретенными факторами беременности, раком, факторами окружающей среды,



Gould et al J Thromb Haemost 2015; 13 (Suppl. 1): S82–S91

Figure 6. Neutrophils Extracellular Traps (NETs) and thrombosis: multifocal factors.

Рисунок 6. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) и тромбоз: мультифокальные факторы.

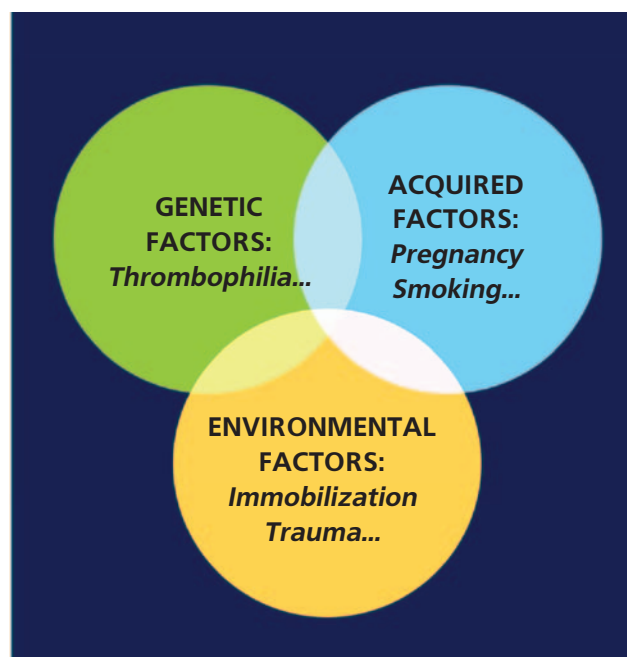


Figure 7. 3D model of venous thromboembolism.

Рисунок 7. 3D модель венозной тромбоземболии.

accident, long-time flight, surgery, etc.). Genetic thrombophilia plays an important role in everyday life. This type of thrombophilia is caused by abnormalities in the genes that carry information about proteins involved in blood clotting. The most common of them are (Fig. 8): proteins C and S deficiency; antithrombin III deficiency; anomaly of coagulation factor V (the Leiden mutation); anomaly of prothrombin G 20210A [12]. These congenital disorders lead to disruption of the blood coagulation system. However, clinical symptoms appear only with the formation of a blood clot.

травмой, несчастным случаем, длительным полетом, хирургическими вмешательствами. Генетическая тромбофилия играет важную роль в обычной жизни. Данный вид тромбофилии обусловлен аномалиями в генах, несущих информацию о белках, принимающих участие в свертывании крови. Среди них самыми распространенными являются (рис. 8): дефицит протеинов C и S, дефицит антитромбина III, аномалия V фактора свертывания крови (мутация Лейдена), аномалия протромбина G 20210A [12]. Все эти врожденные нарушения приводят к нарушению свертывания крови. Только при образовании тромба у больных появляется клиническая симптоматика.

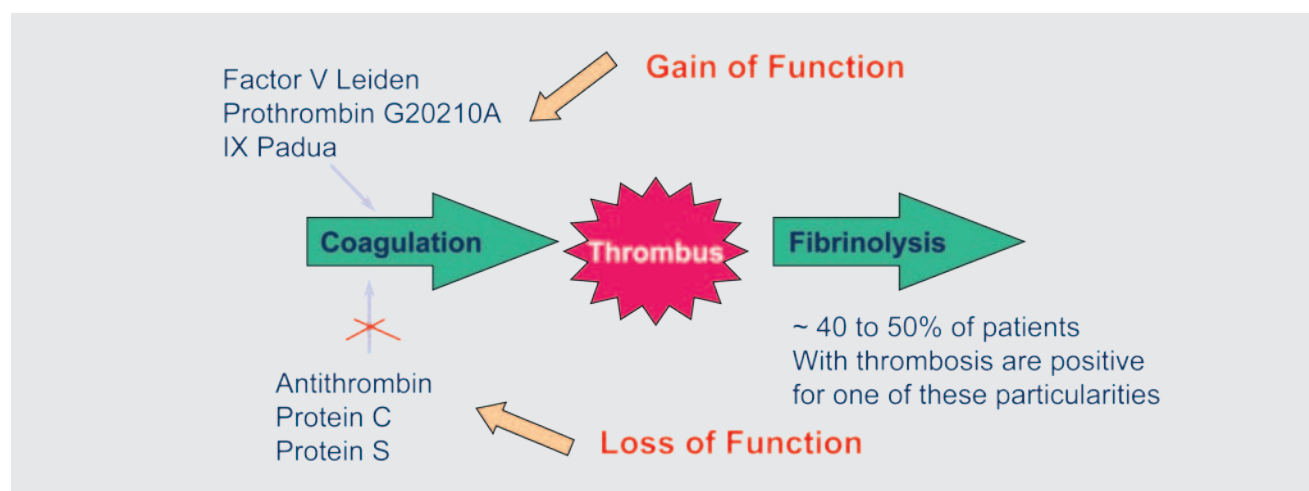


Figure 8. Hereditary thrombophilias [12].

Рисунок 8. Наследственные тромбофилии [12].

Symptomatic manifestation of the Leiden mutation is typical only for a small number of carriers, but the risk of thrombosis is high in all of them. Frequency of the FV gene mutation (Leiden) is similar in men and women. Among the entire European population, there are 5 % of those with the Leiden mutation [13, 14]. Residents of Western countries are at a higher risk compared with Asian populations, where this mutation is virtually absent. Notably, the severity of this disease does not correlate with the frequency of this mutation.

So, thrombosis results from the interaction between genetic and acquired risk factors. And, sometimes, there are multigenetic and even epigenetic factors, which increase the risk of thrombosis. It is, therefore, necessary to use methods based on a general approach involving genetic and acquired factors. The risks of venous thrombosis are associated with gender and age. At a young age, women develop thrombosis more often than men; after the age of 50, men dominate the population of patients with thrombosis [15]. Note that pregnancy, overweight, varicose veins, family history of thrombosis, and, any condition of thrombophilia increase the risk of acute thrombosis [16].

Симптоматическое проявление мутации Лейдена характерно лишь для небольшого числа носителей патологии, но риск тромбообразования повышен у всех. Частота встречаемости мутации гена FV (Лейден) одинакова и для мужчин, и женщин. Среди всего европейского населения обладателями лейденской мутации являются 5 % людей [13, 14]. Но наиболее высоким риском обладают жители западных стран в сравнении со странами Азии, где она практически отсутствует. Важно помнить, что тяжесть, серьезность патологии не зависит от частоты встречаемости мутации.

Итак, тромбоз является результатом взаимодействия между генетическими и приобретенными факторами риска или их комбинации (эпигенетические факторы). И иногда они являются мультигенетическими и опять же эпигенетическими, повышающими риск тромбоза. Поэтому необходимо использовать методы, основанные на целостном, обширном подходе, включающем генетические и приобретенные факторы. Риски возникновения венозного тромбоза связаны с полом, возрастом. В молодом возрасте среди пациентов преобладают женщины, но после 50 лет мужчины больше вовлекаются в эту патологию [15]. Возраст старше 35 лет, беременность, избыточная масса тела (> 80 кг), варикозное расширение вен, семейный анамнез тромбозов, тромбоз в анамнезе и, конечно же, любая ситуация тромбофилии увеличивают риск тромбоза [16].

Risk factors associated with pregnancy should also be taken into account. These are multiple pregnancy (more than three fetuses), twins, restriction of physical activity, preeclampsia, emergency caesarean section, bleeding during childbirth, and ovarian stimulation.

Having a baby is a miracle. And saving a mother is a miracle. Therefore, we must pay attention to her medical conditions during pregnancy, childbirth and the postpartum period.

The question arises whether the problem of thrombosis is associated with pregnancy only? The answer is No. It also depends on other factors, such as the environment, pollution, stress and smoking. But smoking is the most important of them. It causes damage to both arteries and veins [17–20]. Smoking leads to endothelial dysfunction, lipid modification, prothrombotic and proinflammatory changes, platelet activation, and hypofibrinolysis.

In obese individuals, the risk of thrombosis is even higher. In pregnant women, this risk is higher than that in the general population. If an obese woman becomes pregnant, the risk increases even more. Thus, the risks of thrombosis are synergetic.

Let's look at the real life data from a registry. These data reflect epidemiological aspects, patterns of care, outcomes, patients' needs, and safety/efficacy of treatment in the routine clinical practice. We use the Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) registry. RIETE originated in Spain in 2001 and now it includes data from 25 countries. It is a world-wide registry with more than 78,000 patients from 223 hospitals [21, 22] (Fig. 9).

And we've been seeing thrombosis for 40 years. In 50 % of female patients, thrombosis is associated with the young age and in 20 % of them – with pregnancy. So, it is the reality.

Факторы риска, связанные с беременностью, также должны быть приняты во внимание. Это многоплодная беременность (больше трех плодов), близнецы, ограничение двигательной активности, преэклампсия, экстренное кесарево сечение, кровотечение в родах, стимуляция яичников.

Рождение ребенка – это чудо. И спасение матери – тоже чудо. Поэтому мы должны обратить внимание на медицинские условия: на течение беременности, условия родов и послеродовой период.

Возникает вопрос – проблема связана только с беременностью? Нет. Это связано также с окружающей средой, загрязнением, стрессом и курением. Но самое главное – курение. Оно вызывает поражение как артерий, так и вен [17–20]. Курение приводит к эндотелиальной дисфункции, модификации липидного профиля, развитию протромботических, провоспалительных эффектов, активации тромбоцитов, снижению фибринолиза.

И если вы еще страдаете и ожирением, то риск тромбоза становится выше. Если вы беременны, риск выше, чем у населения в целом. Если вы страдаете ожирением и беременны, риск намного выше. Таким образом, риск синергетичен.

Давайте посмотрим на реальную жизнь, отраженную в регистровом исследовании. Данные реальной практики важны для понимания эпидемиологии, характеризуют модели здравоохранения и исходы, потребности пациентов, безопасность и эффективность использования препаратов в повседневной клинической практике. У нас есть реестр RIETE (исп. – Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica, компьютеризированный реестр тромбозных заболеваний). Это всемирный реестр с более чем 78 тыс. пациентов из 223 лечебных учреждений [21, 22]. Он был инициирован Испанией, сегодня в нем участвуют 25 стран (рис. 9).

И мы наблюдаем тромбоз в течение 40 лет. Среди пациентов есть женщины, и вы видите, что в 50 % случаев у женщин развитие патологии связано с молодым возрастом и в 20 % случаев – с беременностью. Значит, это реальность.

	<40 y	41-50 y	51-60 y	61-70 y	71-80 y	>80 y
Women, N	3,013	1,748	2,028	3,939	7,126	6,426
Men, N	2,552	2,401	3,490	5,196	6,327	3,253
Surgery, women	421 (14 %)	280 (16 %)	325 (16 %)	569 (14 %)	826 (12 %)	435 (6.8 %)
Surgery, men	322 (13 %)	311 (13 %)	444 (13 %)	621 (12 %)	653 (10 %)	229 (7.0 %)
Immobility, women	453 (15 %)	299 (17 %)	415 (20 %)	759 (19 %)	1,906 (27 %)	2,382 (37 %)
Immobility, men	565 (22 %)	480 (20 %)	599 (17 %)	911 (18 %)	1,241 (20 %)	857 (26 %)
Cancer, women	170 (5.6 %)	383 (21 %)	656 (32 %)	1,143 (29 %)	1,472 (21 %)	1,020 (16 %)
Cancer, men	161 (6.3 %)	343 (14 %)	880 (25 %)	1,568 (30 %)	1,853 (29 %)	877 (27 %)
Estrogen use, women	1,491 (50 %)	347 (20 %)	117 (5.9 %)	80 (2.1 %)	61 (0.9 %)	69 (1.1 %)
Estrogen use, men	9 (0.3 %)	3 (0.1 %)	4 (0.1 %)	14 (0.3 %)	47 (0.8 %)	38 (1.2 %)
Pregnancy / puerperium	566 (19 %)	36 (2.1 %)	12 (0.6 %)	–	–	–
Unprovoked, women	644 (21 %)	726 (42 %)	906 (45 %)	1,997 (51 %)	3,838 (54 %)	3,332 (52 %)
Unprovoked, men	1,532 (60 %)	1,370 (57 %)	1,949 (56 %)	2,845 (55 %)	3,466 (55 %)	1,783 (55 %)

Monreal et al. *Presse Med* 2015; 44: e377–e383.

Figure 9. Data from Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE).

Рисунок 9. Данные компьютеризированного реестра тромбозных заболеваний (RIETE).

- **Primary Prevention of thrombosis**
better understanding of the pathophysiology
not only restricted to prevention of provoked events
as long as a precipitating factor in play
better identification of patients at risk for unprovoked event
- **General thromboprophylaxis in high-risk situations**
better and more frequent implementation of thromboprophylaxis strategies
frequently and easily administered for short duration
challenging for preventing longer duration (pregnancy, cancer...)
integrating knowledge on combined predisposing and precipitating factors
- **Risk prediction tailored prophylaxis**
specific size of VTE risk in a particular patient in a particular situation
development, validation and implementation of well-performing RAM

Scheres et al *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2:199–208

Figure 10. What can we improve?

Рисунок 10. Что мы можем улучшить?

So how can we improve the situation? How to make our life safer?

First of all, we have to understand what we are looking for. It is necessary to identify patients at risk and then determine a treatment strategy with the least dangerous consequences (**Fig. 10**) [1, 23].

If you ask the average citizens about venous thrombosis, you will be surprised to find that most of them are not aware of the disease. This lack of awareness greatly complicates the task. Therefore, it is necessary to actively inform the population about the disease itself, its risks, symptoms, and algorithms of action. Our task is to spread the knowledge that will lead to the desired goal.

Итак, как мы можем улучшить современную ситуацию? Как сделать нашу жизнь безопаснее?

Прежде всего необходимо понять, что мы ищем. Нужно выявить пациентов в группе риска и, следовательно, защитить их, определить стратегию с наименьшими опасными последствиями (**рис. 10**) [1, 23].

Если вы спросите среднестатистических граждан относительно венозного тромбоза, вы обнаружите, что большинство из них не знают о существовании данного заболевания, что значительно усложняет задачу. Поэтому действовать необходимо путем распространения информации среди населения о самом заболевании, его рисках, признаках и алгоритмах действия. Наша задача – распространять знания, которые приведут к желаемой цели.

References / Литература:

- Scheres J.J., Lijfering W.M., Cannegieter S.C. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):199–208. DOI: 10.1002/rth2.12101.
- Wendelboe A.M., Raskob G.E. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Bouée S., Emery C., Samson A. et al. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J.* 2016;14(1):4. DOI: 10.1186/s12959-016-0078-0.
- Burwen D.R., Wu C., Cirillo D. et al. Venous thromboembolism incidence, recurrence, and mortality based on Women's Health Initiative data and Medicare claims. *Thromb Res.* 2017;150:78–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.015.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–64.
- Byrnes J.R., Wolberg A.S. New findings on venous thrombogenesis. *Hamostaseologie.* 2017;37(1):25–35. DOI: 10.5482/HAMO-16-09-0034.
- Di Nisio M., van Es N., Buller H.R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063):3060–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
- Conti E., Zezza L., Ralli E. et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(3):251–70. DOI: 10.1007/s11239-013-0941-9.
- Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1777–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.242859.
- Gould T.J., Lysov Z., Liaw P.C. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl 1):S82–S91. DOI: 10.1111/jth.12977.
- Giaglis S., Stoikou M., Sur Chowdhury C. et al. Multimodal regulation of NET formation in pregnancy: progesterone antagonizes the pro-NETotic effect of estrogen and G-CSF. *Front Immunol.* 2016;7:565. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00565.
- Takagi Y., Murata M., Kozuka T. et al. Missense mutations in the gene encoding prothrombin corresponding to Arg596 cause antithrombin resistance and thrombomodulin resistance. *Thromb Haemost.* 2016;116(6):1022–31. DOI: 10.1160/TH16-03-0223.
- Wang T.F., Li A., Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(3):429–38. DOI: 10.1002/rth2.12102.

14. Zöller B., Hillarp A., Dahlbäck B. State-of-the-Art Review: activated protein C resistance: clinical implications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1997;3(1):25–32.
15. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):692–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
16. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(Suppl 2):e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
17. Austin A.W., Wissmann T., von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(8):902–12. DOI: 10.1055/s-0033-1357487.
18. Bentur O.S., Sarig G., Brenner B., Jacob G. Effects of acute stress on thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(7):662–8. DOI: 10.1055/s-0038-1660853.
19. Lijfering W.M., Flinterman L.E., Vandenbroucke J.P. et al. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(8):885–96. DOI: 10.1055/s-0031-1297367.
20. Holst A.G., Jensen G., Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010;121(17):1896–903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460.
21. Monreal M., Mahé I., Bura-Riviere A. et al. Pulmonary embolism: Epidemiology and registries. *Presse Med.* 2015;44(12 Pt 2):e377–e383. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.10.006.
22. Bickdeli B., Jimenez D., Hawkins M. et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018;118(1):214–24. DOI: 10.1160/TH17-07-0511.
23. Wendelboe A.M., McCumber M., Hylek E.M. et al. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1365–71. DOI: 10.1111/jth.13031.

About the author:

Ismail Elalamy – MD, PhD, Professor, Medicine Sorbonne University, Paris, France; Director of Hematology Department of Thrombosis Center, Hospital Tenon, Paris, France; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia.

Сведения об авторе:

Элалами Исмаил – д.м.н., профессор медицинского Университета Сорбонны, Париж, Франция; директор гематологии Центра Тромбозов, Госпиталь Тенон, Париж, Франция; профессор кафедры акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия.



Рецензия на книгу Ребекки Фетт «Все начинается с яйцеклетки»

А.Д. Макацария

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

Для контактов: Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

Резюме

Лицензионное издание книги Ребекки Фетт «Все начинается с яйцеклетки» вышло на русском языке. Учитывая медицинскую направленность, представляется важным оценить информацию, содержащуюся в книге, с позиции практикующего акушера-гинеколога, фокусирующегося на проблеме невынашивания и прегравидарной подготовки. Важно, что книга основана на доказательной медицине: несмотря на то, что книга предназначена для широкого круга читателей, она содержит список первоисточников как это принято в рецензируемых журналах.

Автор проанализировала и обобщила данные свыше 60 научных статей. Несмотря на академичные первоисточники, автор изложила сложные аспекты патогенеза бесплодия, манипуляций, применяемых в ходе процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также результаты экспериментальных и клинических исследований простым и понятным языком.

Книга состоит из 3 частей, каждая из которых включает несколько глав, где приводится информация по причинам расстройств в репродуктивной сфере и подходам к коррекции. Первая часть посвящена причинам плохого качества яйцеклеток. Вторая часть посвящена нутрицевтикам и биологически активным добавкам, которые могут повысить качество яйцеклеток. В третьей части книги рассматривается рацион питания, который способствует повышению качества яйцеклеток. Также представлен пошаговый план действий для улучшения репродуктивной функции. Основной план является универсальным как для тех, кто только задумывается о беременности и у кого еще нет причин ожидать каких-либо трудностей, так и для пар, которые уже на протяжении нескольких лет борются с бесплодием. План при затруднениях среднего уровня предназначен для тех, у кого уже есть некие беспокойства, связанные с зачатием, но пока еще не было выявлено проблем с репродуктивной функцией, а также для женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) или нерегулярной овуляцией. План при выраженных затруднениях предназначен для женщин с привычным выкидышем, а также парам, пытающимся забеременеть с помощью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при снижении овариального резерва.

Несмотря на некоторые замечания, касающиеся роли витамина D и магния в прегравидарной подготовке, книга содержит большое количество полезных и взвешенных рекомендаций, следование которым поможет улучшить состояние здоровья и повысить шансы на беременность и рождение здорового ребенка. Поэтому книга может быть рекомендована широкой аудитории читателей.

Ключевые слова: яйцеклетка, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, невынашивание, выкидыш, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, прегравидарная подготовка, беременность, Ребекка Фетт

Статья поступила: 09.09.2019; **принята к печати:** 17.09.2019.

Конфликт интересов

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

Для цитирования: Макацария А.Д. Рецензия на книгу Ребекки Фетт «Все начинается с яйцеклетки». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):255–260. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.255-260.

Book review “It Starts with the Egg” by Rebecca Fett

Alexander D. Makatsariya

Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Corresponding author: Alexander D. Makatsariya, e-mail: gemostasis@mail.ru

Abstract

The licensed edition of Rebecca Fett's book, “It Starts with the Egg” has been published in Russian. Given its medical contents, it seems important to evaluate the information contained in the book from the perspective of a practicing obstetrician-gynecologist, focusing on the problem of miscarriage and pregravid preparation. Importantly, the book is based on evidence-based medicine: although the book is intended for a wide scope of readers, it contains a list of primary references similarly to that in peer-reviewed journals.

The author analyzed and summarized the data from over 60 scientific articles. Although based on primary academic sources, the author used a simple and understandable language to explain the complex pathogenesis of infertility and the manipulations used in the assisted reproductive technology (ART).

The book consists of 3 parts; each of them contains several chapters reviewing the causes of reproductive disorders and the ways to correct them. The first part addresses the reasons for poor quality of women's eggs. The second part describes nutraceuticals and dietary supplements that can improve the quality of eggs. The third part of the book examines the diet, which helps improve this quality. A step-by-step action plan for improving reproductive function is also presented. The basic plan is suitable for those who are just thinking about pregnancy and those who have no reason to expect any difficulties, as well as for couples who have been struggling with infertility for several years. The mid-level plan is intended for those who already have some concerns about conceiving, but are not yet aware of personal problems with their reproductive function, as well as for women with polycystic ovary syndrome (PCOS) or irregular ovulation. The plan for those having serious problems is intended for women with recurrent miscarriage, as well as for couples with a decrease in the ovarian reserve who are trying to get pregnant using in vitro fertilization (IVF).

Despite some remarks regarding the role of vitamin D and magnesium in pregravid preparation, the book contains a large number of useful and balanced recommendations that can improve the woman's health and increase her chances to get pregnant and give birth to a healthy baby. Therefore, the book can be recommended for a wide range of readers.

Key words: ovum, in vitro fertilization, IVF, miscarriage, assisted reproductive technologies, ART, pregravid preparation, pregnancy, Rebecca Fett

Received: 09.09.2019; **accepted:** 17.09.2019.

Conflict of interests

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

For citation: Makatsariya A.D. Book review: “It Starts with the Egg” by Rebecca Fett. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):255–260. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.255-260.

Осенью вышло издание зарубежного бестселлера «Все начинается с яйцеклетки» на русском языке [1, 2]. Автором книги является Ребекка Фетт. Она имеет ученую степень в области молекулярной биотехнологии и биохимии, а также опыт проведения лабораторных исследований в области генетики. В настоящее время она специализируется в области анализа научных и клинических данных для биотехнологических компаний. Имея серьезный научный бэкграунд, Ребекка создала руководство для широкого круга читателей, не имеющих медицинского образования, но задумывающихся о том, чтобы завести ребенка. При этом автор – сама бывший пациент центра экстра-

корпорального оплодотворения (ЭКО), столкнувшийся с проблемой бесплодия, снижением овариального резерва. Поэтому кроме научных и академических знаний в основу книги положен и личный опыт автора по созданию и следованию комплексу мер в рамках прегравидарной подготовки, которая в ее случае привела к успешному развитию беременности и рождению здорового малыша.

Автор отобрала и проанализировала научные публикации, посвященные изучению влияния на женское здоровье токсических веществ, используемых или встречаемых в быту. Также она обобщила научную информацию по витаминам, микроэlemen-

там и другим биологически активным веществам, влияющим на репродуктивную функцию и частоту выкидышей, приняв во внимание результаты крупных популяционных исследований, и охарактеризовала факторы, влияющие на показатели успешности процедур ЭКО.

Несмотря на то что книга предназначена для широкого круга читателей, а не для специалистов здравоохранения, подобно принятой практике написания обзоров в рецензируемых журналах в конце книги присутствует список литературы со ссылками на первоисточники. Это главным образом представленные в PubMed статьи в ведущих научных журналах, соответствующие принципам медицины, основанной на доказательствах [3].

Положительным моментом хочется отметить то, что несмотря на академичные первоисточники, текст книги получился довольно легким для восприятия, автор нашла возможность простым и понятным языком объяснить сложные аспекты патогенеза бесплодия, манипуляций, применяемых в ходе процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также результаты экспериментальных и клинических исследований.

Вторым положительным моментом является четкая и логичная структура книги. Книга состоит из 3 частей, каждая из которых включает несколько глав, где приводится информация по причинам расстройств в репродуктивной сфере и подходам к коррекции.

Первая часть посвящена причинам плохого качества яйцеклеток. Вначале автор знакомит читателя с определением «качество яйцеклетки» – возможность яйцеклетки после оплодотворения развиваться в жизнеспособный эмбрион с наступлением беременности. Здесь уделено много внимания тому, почему множество оплодотворенных яйцеклеток не способны развиваться до стадии бластоцисты (пятидневного эмбриона), а «преодолевшие» эту стадию яйцеклетки часто оказываются не способны к успешной имплантации [4, 5]. Подробно рассматриваются хромосомные аномалии – основная причина невынашивания беременности. Основным фактором, ответственным за появление хромосомных аномалий, является токсическое вещество бисфенол А (БФА), используемое в производстве и в быту. Автор приводит результаты исследований негативного влияния БФА на репродуктивную функцию и дает рекомендации, каким образом можно его минимизировать.

Другим токсическим веществом являются фталаты, широко распространенные во всем мире. Дав исчерпывающую информацию о том, что происходит в результате воздействия фталатов с яйцеклеткой, автор приводит ряд конкретных действий, которые помогут уменьшить воздействие фталатов на организм женщины. Первая часть заканчивается главой «Неожиданные трудности с репродуктивной функцией», где обсуждаются оказывающие серьезное негативное влияние на способность к деторождению, но вместе с

тем легко поддающиеся коррекции состояния, которые часто упускаются из виду или недооцениваются акушерами-гинекологами и репродуктологами: дефицит витамина D, гипотиреоз и целиакия [6, 7].

Таким образом, данная часть дает читателю хорошее представление о том, почему рождаемость снижается с возрастом и почему большинство эмбрионов не имплантируются. При этом следует отметить, что отсутствие возможности имплантации для яйцеклетки с хромосомными отклонениями – это своего рода природный защитный механизм, предусмотренный для того, чтобы избежать рождения неполноценного потомства. Основным фактором, влияющим на долю яйцеклеток без хромосомных аномалий, является возраст женщины. Поэтому оправданно планировать беременность в более раннем фертильном возрасте или своевременную заморозку яйцеклеток для последующего использования в зрелом возрасте, если по карьерным или иным соображениям женщина откладывает планы на деторождение [8–10].

Вторая часть посвящена нутрицевтикам и биологически активным добавкам (БАД), которые могут повысить качество яйцеклеток. Особое внимание уделено применению поливитаминов в качестве прегравидарной подготовки и в пренатальном периоде. Рассматриваются коэнзим Q10, мелатонин и другие антиоксиданты – витамин Е, витамин С, альфа-липоевая кислота, N-ацетилцистеин. Также подробно рассматривается роль мио-инозитола для восстановления овуляции и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) при сниженном овариальном резерве. Эта информация в полной мере соответствует последним тенденциям мировой практики [11].

Кроме этого, с моей точки зрения, очень важно, что помимо того, что представлено большое количество клинических и лабораторных исследований, показывающих, что определенные нутрицевтики могут улучшить репродуктивную функцию, здесь присутствует и глава, названная «добавки, которые скорее навредят, чем принесут пользу». В ней уделено внимание добавкам, которые многие женщины принимают в надежде на улучшение качества яйцеклеток, и которые либо неэффективны, либо небезопасны, а также могут фактически ухудшить качество яйцеклеток и способность к оплодотворению. Некоторые из них входят в состав широко рекомендуемых женщинам БАД и безрецептурных лекарственных средств!

В третьей части книги рассматривается рацион питания, который способствует повышению качества яйцеклеток. Приведены результаты глубокого анализа данных о роли инсулина и углеводов с алгоритмом, как женщине следует выбирать углеводы для оптимальной репродуктивной функции. Уделено внимание трансжирам и другим составляющим «пищевой корзины». Хотя в данной части приведены советы по питанию, здесь не дается точной диеты для безусловного следования или рецептов приготовления пищи. В этой же части обсуждаются меры,

которые позволят повысить качество «другой половины уравнения» – мужской репродуктивной функции, приведен план действий для поддержания качества сперматозоидов.

В конце книги автор представляет в качестве резюме полный пошаговый план действий для улучшения репродуктивной функции. Основной план является универсальным как для тех, кто только задумывается о беременности и у кого еще нет причин ожидать каких-либо трудностей, так и для пар, которые уже на протяжении нескольких лет борются с бесплодием. План при затруднениях среднего уровня, содержащий в дополнение к основному плану несколько новых шагов, предназначен для тех, у кого уже есть некие беспокойства, связанные с зачатием, но пока еще не было выявлено каких-либо особых проблем с репродуктивной функцией, а также для женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) или нерегулярной овуляцией. План при выраженных затруднениях, предлагающий дополнительные к основному плану шаги, предназначен для женщин с привычным выкидышем, а также парам, пытающимся забеременеть с помощью ЭКО при снижении овариального резерва.

Также в завершение приведен исчерпывающий список первоисточников, которые проработала автор в ходе написания книги. Следует признать значимость того объема работы, который выполнила автор, по поиску и отбору релевантных с точки зрения доказательной медицины публикаций, их обобщению и синтезу информации для женщин в удобочитаемом и концентрированном виде.

Следует отметить, что печатную версию книги дополняет интернет-сайт <https://plod.su>, где приводятся отзывы читателей, ссылки на проверенные полезные ресурсы, а также присутствуют дополнительные материалы по обсуждаемым в контексте книги вопросам. Такой инновационный «многоканальный» подход к подаче информации пока еще нечасто встречается в сфере коммуникаций, ориентированных на пациентов [12].

Я бы очень рекомендовал парам, задумывающимся о заведении ребенка, а также женщинам, столкнувшимся с проблемами в репродуктивной сфере, прочитать данную книгу ВМЕСТО поиска информации в открытых источниках в интернете. Сейчас существуют тысячи сетевых источников, где проблемы женского здоровья обсуждаются бессистемно, информация часто искажена и неверна. Нередко советы, хотя и незлонамеренные, являются противоречащими друг другу. Часть из них представляют собой опасность как в плане неоправданной потери времени на неэффективные методики, так и в плане негативного воздействия рекомендуемых средств на женский организм. Неподготовленный читатель без медицинского образования часто не может «отделить зерна от плевел», понять, что из найденного имеет ценность, а что является «информационным мусором» или ангажирован-

ной распространителями препаратов и БАД точкой зрения, которая не может считаться объективной [13]. Автор уже сделала эту работу за читателя – отобрала авторитетные первоисточники, систематизировала и обобщила информацию.

Личная история автора, описываемая в книге, действительно способна вдохновить читателя: неуспешная первая программа ЭКО, диагноз «снижение овариального резерва», и после следования собственным рекомендациям на основе научных данных – 22 извлеченные яйцеклетки, 19 оплодотворенных яйцеклеток, каждая из которых достигла стадии бластоцисты, когда эмбрион готов к переносу! В итоге – рождение здорового малыша.

Жанр рецензии предполагает и долю критических замечаний. К ним можно отнести тот факт, что помимо описываемых в книге факторов, важную роль для количества и качества яйцеклеток играет протокол приема лекарственных средств, которые женщина получает в ходе процедуры ЭКО, а также другие факторы, как контролируемые женщиной, так и находящиеся вне ее контроля. Поэтому следование рекомендациям, изложенным в книге, хотя и значительно повышает шансы, но не гарантирует положительный результат.

В книге можно было бы уделить больше внимания роли витамина D и магния в прегравидарной подготовке. В последний год было представлено несколько новых исследований по витамину D, обновлены рекомендации по нутрициальной поддержке витамином D для достижения его оптимального уровня в организме, хотя результаты не всегда полностью совпадают и требуют более масштабных изысканий [14, 15]. В отношении магния есть данные масштабных исследований, подтвердивших вдвое большую распространенность его дефицита среди беременных в сравнении с небеременными женщинами фертильного возраста. Подтверждена роль магния в предупреждении невынашивания беременности и в реализации функции нейроспецифических белков [16–23].

Также, наверное, паре будет невозможно на 100 % следовать всем приведенным в книге рекомендациям и советам. Например, реалии окружающего мира не позволят полностью исключить контакт с токсичными веществами, но нужно сделать все возможное, чтобы свести негативное воздействие к минимуму. Рекомендации же следует рассматривать в качестве «золотого стандарта», к которому надо стремиться.

Кому же может быть интересной и полезной данная книга?

Безусловно, тем парам, кто уже ведет относительно здоровый образ жизни, но хочет дальнейшего совершенствования, причем на основе исследований, изложенных доступным для понимания языком.

Особо я бы рекомендовал книгу женщинам старшего репродуктивного возраста – в возрасте около 40 лет, в том числе тем, кому уже был поставлен диагноз «низкий овариальный резерв».

Также информация и рекомендации будут полезными для женщин любого возраста, кто борется с бесплодием или планирует процедуру ЭКО. Следование изложенным советам поможет увеличить шансы на зачатие и рождение ребенка.

Наконец, книга определенно интересна всем, кто любит пользоваться информацией, основанной на научных данных и доказательной медицине. Кто не удовлетворен традиционными советами в интернете, ТВ-передачах о здоровье и, быть может, кому не достает полного объема информации от специалистов, кому важно иметь детальные и подробные аргументы, изложенные доступным языком.

Говоря о простом и доступном языке изложения, нужно отметить и качество перевода, которое в научно-популярных изданиях часто оставляет желать лучшего – ведь тематика предполагает множество специфичных терминов и понятий, с которыми пере-

водчики не всегда знакомы. Очень важно, что переводом и редактированием книги Ребекки Фетт занимались биохимики, практикующие врачи, сотрудники Института Превентивной и Социальной Медицины, имеющие медицинское образование и серьезный опыт работы в сфере женского здоровья [24]. Это определило высокое качество изложения информации для русскоязычного читателя.

В целом я считаю книгу Ребекки Фетт «Все начинается с яйцеклетки» интересной и важной. В книге содержится большое количество полезных и взвешенных рекомендаций, следование которым поможет улучшить состояние здоровья и повысить шансы на беременность и рождение здорового ребенка. Важно, что знакомство с книгой снимет многие вопросы пациенток с бесплодием к лечащему врачу, сэкономив его время для других задач. Поэтому я бы рекомендовал пациентам данную книгу.

Литература:

1. Felt R. It Starts With the Egg. *Franklin Fox Publishing LLC*, 2018. 323 p.
2. Фетт Р. Все начинается с яйцеклетки. М.: Изд-во ИРБИС, 2019. 340 с.
3. PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
4. Poulsen V., Ingerslev H.J., Kirkegaard K. Elective embryo transfers on Day 6 reduce implantation compared with transfers on Day 5. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1238–43. DOI: 10.1093/humrep/dex059.
5. Yee C.S., Tian T.S. Choosing between Day 5 and Day 6 blastocyst: comparison of aneuploidy rates and pregnancy rates. *Reprod Biomed Online.* 2019;38:e31.
6. Velez Gomez M.P. The influence of environmental contaminants on time to pregnancy. *Université de Montréal*, 2014. 201 p. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/c04f/987ba3b7a1c2651e4d525453b71b5e6985c8.pdf>.
7. Marild K., Kahrs C.R., Tapia G. et al. Maternal and neonatal vitamin D status, genotype and childhood celiac disease. *PLoS One.* 2017;12(7):e0179080. DOI: 10.1371/journal.pone.0179080.
8. Dietl A., Cupisti S., Beckmann M.W. et al. Pregnancy and obstetrical outcomes in women over 40 years of age. *Geburtshilfe Frauenheilk.* 2015;75(8):827–32. DOI: 10.1055/s-0035-1546109.
9. Petropoulos A., Cattapan A., Baylis F., Leader A. Social egg freezing: risk, benefits and other considerations. *CMAJ.* 2015;187(9):666–9. DOI: 10.1503/cmaj.141605.
10. Rienzi L., Iussig B., Ubaldi F.M. Vitrofication of oocytes for IVF. In: Principles of IVF laboratory practice: optimizing performance and outcomes. Eds. M. Montag, D. Morbeck. *Cambridge University Press*, 2017. 138. DOI: 10.1017/9781316569238.022.
11. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
12. Plod.su. Все начинается с яйцеклетки. Режим доступа: <https://plod.su>.
13. Pang P.C., Temple-Smith M., Bellhouse C. et al. Online health seeking behaviours: what information is sought by women experiencing miscarriage? *Stud Health Technol Inform.* 2018;252:118–25. PMID: 30040693.
14. Wagner C.L., Hollis B.W., Kotsa K. et al. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(3):307–22. DOI: 10.1007/s11154-017-9414-3.
15. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):115–27.
16. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология.* 2014;(6):33–40.
17. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V. et al. Pregnant women with symptoms of magnesium deficiency in Russian Federation: MAGIC 2 study results. *Magnesium Research.* 2016;29(3):81. DOI: 10.1684/mrh.2016.0399.
18. Makatsariya A.D., Dzobova E.M., Bitsadze V.O. et al. Observational study of outpatient women in hormone dependent conditions with magnesium deficiency and receiving Magne B6® Forte in Russia (MAGYN Study). *Magnesium Research.* 2016;29(3):82. DOI: 10.1684/mrh.2016.0399.
19. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Сандакова Е.А., Ушакова Т.И. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015;8(2):16–24.
20. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобова Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014;7(2):23–32.
21. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):69–78.
22. Блинов Д.В., Ушакова Т.И., Макацария Н.А. и др. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(1):36–48. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
23. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3:30–36.
24. Институт Превентивной и Социальной Медицины. Режим доступа: <https://ipsom.ru>.

References:

1. Fett R. It Starts with the Egg. *Franklin Fox Publishing LLC*, 2018. 323 p.
2. Fett R. It Starts with the Egg. [Vse nachinaetsya s yajcekletki]. *Moskva: Izd-vo IRBIS*, 2019. 340 s. (In Russ.).
3. PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
4. Poulsen V., Ingerslev H.J., Kirkegaard K. Elective embryo transfers on Day 6 reduce implantation compared with transfers on Day 5. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1238–43. DOI: 10.1093/humrep/dex059.
5. Yee C.S., Tian T.S. Choosing between Day 5 and Day 6 blastocyst: comparison of aneuploidy rates and pregnancy rates. *Reprod Biomed Online*. 2019;38:e31.
6. Velez Gomez M.P. The influence of environmental contaminants on time to pregnancy. *Université de Montréal*, 2014. 201 p. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/c04f/987ba3b7a1c2651e4d525453b71b5e6985c8.pdf>.
7. Marild K., Kahrs C.R., Tapia G. et al. Maternal and neonatal vitamin D status, genotype and childhood celiac disease. *PLoS One*. 2017;12(7):e0179080. DOI: 10.1371/journal.pone.0179080.
8. Dietl A., Cupisti S., Beckmann M.W. et al. Pregnancy and obstetrical outcomes in women over 40 years of age. *Geburtshilfe Frauenheilk*. 2015;75(8):827–32. DOI: 10.1055/s-0035-1546109.
9. Petropoulos A., Cattapan A., Baylis F., Leader A. Social egg freezing: risk, benefits and other considerations. *CMAJ*. 2015;187(9):666–9. DOI: 10.1503/cmaj.141605.
10. Rienzi L., Iussig B., Ubaldi F.M. Vitricification of oocytes for IVF. In: Principles of IVF laboratory practice: optimizing performance and outcomes. Eds. M. Montag, D. Morbeck. *Cambridge University Press*, 2017. 138. DOI: 10.1017/9781316569238.022.
11. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
12. Plod.su. It starts with the egg. [Vse nachinaetsya s yajcekletki]. Available at: <https://plod.su>. (In Russ.).
13. Pang P.C., Temple-Smith M., Bellhouse C. et al. Online health seeking behaviours: what information is sought by women experiencing miscarriage? *Stud Health Technol Inform*. 2018;252:118–25. PMID: 30040693.
14. Wagner C.L., Hollis B.W., Kotsa K. et al. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):307–22. DOI: 10.1007/s11154-017-9414-3.
15. Eremkina A.K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaya S.S. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. [Vitamin D: vliyaniye na techeniye i iskhody beremennosti, razvitiye ploda i zdorov'e detej v postnatal'nom periode]. *Terapevticheskij arhiv*. 2018;90(10):115–27. (In Russ.).
16. Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina J.V., Dzhobava E.M. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. [Rezultaty issledovaniya rasprostranennosti deficit magniya u beremennykh]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(6):33–40. (In Russ.).
17. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V. et al. Pregnant women with symptoms of magnesium deficiency in Russian Federation: MAGIC 2 study results. *Magnesium Research*. 2016;29(3):81. DOI: 10.1684/mrh.2016.0399.
18. Makatsariya A.D., Dzhobava E.M., Bitsadze V.O. et al. Observational study of outpatient women in hormone dependent conditions with magnesium deficiency and receiving Magne B6® Forte in Russia (MAGYN Study). *Magnesium Research*. 2016;29(3):82. DOI: 10.1684/mrh.2016.0399.
19. Blinov D.V., Zimovina J.V., Sandakova E.A., Ushakova T.I. Magnesium deficiency of patients with hormone dependent diseases: pharmacoepidemiological profile and life quality assessment. [Deficit magniya u pacientok s gormonal'no-zavisimymi zabolevaniyami: farmakoepidemiologicheskij profil' i ocenka kachestva zhizni]. *FARMAKO EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2015;8(2):16–24. (In Russ.).
20. Blinov D.V., Zimovina J.V., Dzhobava E.M. Management of magnesium deficiency in pregnant women: pharmacoepidemiologic study. [Vedeniye beremennykh s deficitom magniya: farmakoepidemiologicheskoe issledovanie]. *FARMAKO EKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2014;7(2):23–32. (In Russ.).
21. Dadak K., Makatsaria A.D., Blinov D.V., Zimovina J.V. Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium in obstetrics, gynecology and perinatology. [Klinicheskie i biokhimicheskie aspekty primeneniya preparatov magniya v akusherstve, ginekologii i perinatologii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(2):69–78. (In Russ.).
22. Blinov D.V., Ushakova T.I., Makatsaria N.A. et al. Hormonal contraception and magnesium deficiency: results from a subanalysis of the MAGYN study. [Gormonal'naya kontracepciya i deficit magniya: rezul'taty subanaliza issledovaniya MAGYN]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017;11(1):36–48. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.036-048.
23. Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A. et al. Maternal stress and child health in the short and long term. [Materinskij stress i zdorov'e rebenka v kratkosrochnoj i dolgosrochnoj perspective]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2019;3:30–36. (In Russ.). Available at: https://www.researchgate.net/publication/334492046_Maternal_stress_and_child_health_in_the_short_and_long_term.
24. Institute for Preventive and Social Medicine. (In Russ.). Available at: <https://ipsom.ru>.

Сведения об авторе:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института здоровья детей ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

About the author:

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Vice-President of Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists (RSOG), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Обзор по истории синдрома поликистозных яичников

Д.А. Кирюшкина

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

Для контактов: Дарья Андреевна Кирюшкина, e-mail: daryakiryushkina96@mail.ru

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это гинекологическое заболевание, основными критериями которого являются клинический (гирсутизм, алопеция, акне) и биохимический гиперандрогенизм, олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников. СПКЯ страдают 5–10 % женщин репродуктивного возраста. Первое гистологическое описание поликистозных яичников было сделано Антонио Валлиснери, Кронид Федорович Славянский впервые описал клиническую картину, Сергей Кузьмич Лесной предложил в качестве терапии клиновидную резекцию яичников, а Ирвинг Штейн и Майкл Левенталь изучили симптомокомплекс СПКЯ, а также дали рекомендации по правильной диагностике и лечению данного заболевания для восстановления у таких пациенток нормального менструального цикла и фертильности.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, склерокистозные яичники, клиновидная резекция яичников, двусторонняя электрокаутеризация яичников/диатермия, Антонио Валлиснери, Кронид Федорович Славянский, Сергей Кузьмич Лесной, Ирвинг Штейн, Майкл Левенталь

Статья поступила: 19.08.2019; принята к печати: 11.09.2019.

Конфликт интересов

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

Для цитирования: Кирюшкина Д.А. Обзор по истории синдрома поликистозных яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):261–264. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.261-264.

From the history of polycystic ovary syndrome

Daria A. Kiryushkina

Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a gynecological disease manifested in polycystic ovarian morphology, oligo/anovulation, hyperandrogenism, hirsutism, alopecia, and acne. PCOS affects 5–10 % of women of reproductive age. The first histological description of polycystic ovaries was made by Antonio Vallisneri. Then, Kronid Fedorovich Slavyanskiy, for the first time, described the clinical picture of PCOS, and Sergey Kuzmich Lesnoy proposed ovary wedge resection for surgical treatment. Irving Stein and Michael Leventhal studied the PCOS symptom complex and provided the recommendations on its diagnosis and treatment to restore normal menstrual cycle and fertility in such patients.

Key words: polycystic ovary syndrome, sclerocystic ovaries, ovarian wedge resection, bilateral electrocautery of the ovaries diathermy, Antonio Wallisneri, Kronid Fedorovich Slavyanskiy, Sergey Kuzmich Lesnoy, Irving Stein, Michael Leventhal

Received: 19.08.2019; accepted: 11.09.2019.

Conflict of interests

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

For citation: Kiryushkina D.A. From the history of polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):261–264. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.261-264.

Введение / Introduction

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) или синдром Штейна–Левентала – это гинекологическое эндокринное заболевание, поражающее около 5–10 % женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) и характеризующееся наличием двух из трех клинических проявлений согласно критериям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии/Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) [1, 2]:

- 1) олиго/ановуляция;
- 2) гиперандрогенизм – клинический (в виде гирсутизма, алопеции и/или акне) и/или биохимический;
- 3) поликистозная морфология яичников (объем яичников > 10 см³, наличие более 12 фолликулов диаметром 2–9 мм в одном срезе по данным ультразвукового исследования) (рис. 1).

Синдром поликистозных яичников / Polycystic ovary syndrome

Первое гистологическое описание поликистозных яичников было сделано еще в 1721 г. итальянским врачом Антонио Валлиснери (1661–1730) [1].

В 1893 г. российский акушер-гинеколог Кронид Федорович Славянский (1847–1898) впервые описал клиническую картину СПКЯ [3].

Через 35 лет, в 1928 г. советский профессор Сергей Кузьмич Лесной после успешного лечения женщин с аменореей и опсоменореей с помощью клиновидной резекции яичников в подробностях описал морфологию поликистозных яичников, отметив в них такие изменения, как утолщение белочной оболочки и склероз стромы. Этот феномен получил название «склерокистозные яичники» [3].

Одной из самых важных и значимых работ в отношении СПКЯ считается статья акушеров-гинекологов из Чикаго Штейна и Левентала: «Аменорея, связанная с двусторонними поликистозными яичниками». Согласно этой статье, поликистоз яичников – это «нерегулярность менструаций, включая аменорею, бесплодие, гирсутизм, несколько замедленное развитие молочных желез и ожирение» [4].

Именно эти ученые внесли значительный вклад в развитие гинекологической эндокринологии, изучив симптомокомплекс СПКЯ и официально закрепив такую методику хирургического лечения этого заболевания, как клиновидная резекция яичников.

Давайте подробнее узнаем о том, какой путь пришлось пройти Штейну и Левенталю для того, чтобы задать новый виток в развитии гинекологии и эндокринологии.

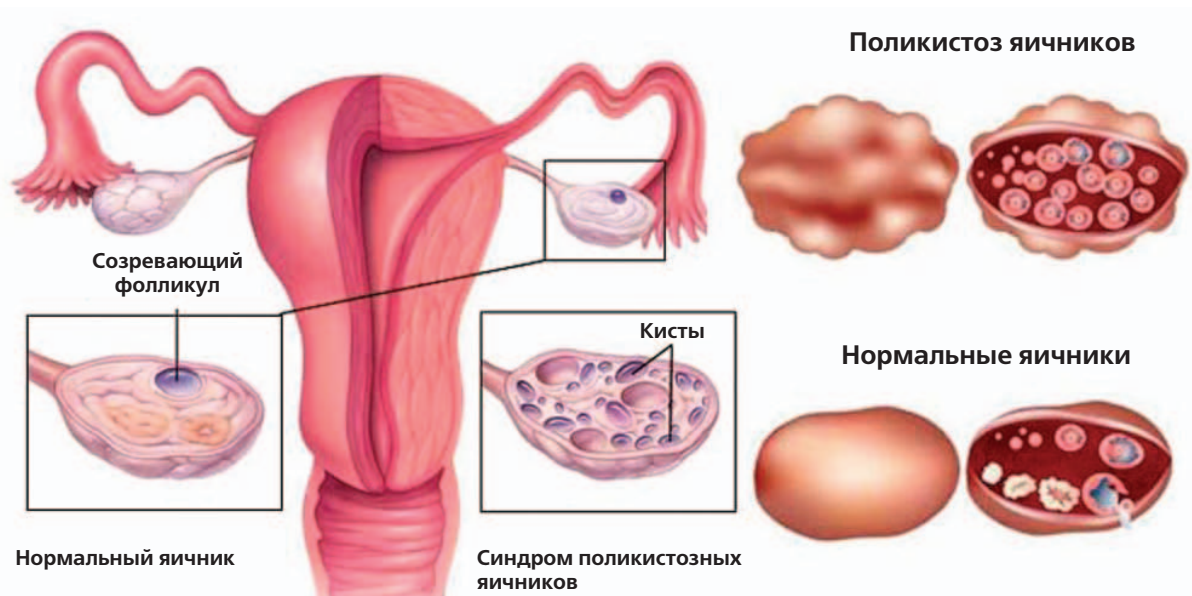


Рисунок 1. Морфология нормальных и поликистозных яичников.

Figure 1. Morphology of normal and polycystic ovaries.

Ирвинг Штейн и Майкл Левенталь / Irving Stein and Michael Leventhal

Ирвинг Фрейлер Штейн родился в Чикаго в 1887 г. (рис. 2). Его родителями были Эмма Фрейлер и Адольф Штейн. В 1912 г. он закончил медицинский колледж Раша в Чикаго (штат Иллинойс). После прохождения двухлетней стажировки в госпитале Майкла Риза (Чикаго) он пошел работать в качестве ассистента хирурга в отделение гинекологии, в котором так и остался до окончания своей карьеры. В 1915 г. Штейн стал лечащим врачом в области акушерства и гинекологии. Благодаря своим успехам в медицинской деятельности, он получил звание старшего специалиста. Являлся доцентом кафедры акушерства и гинекологии в Северо-Западном университете, занимал пост президента Американского общества по изучению бесплодия. Также у Штейна была внештатная консультационная должность в больнице Хайленд-Парк (штат Иллинойс). Он умер в 1976 г., прожив до 89 лет [4, 5].

Майкл Лео Левенталь родился в 1901 г. (рис. 3). Как и Ирвинг Штейн, он получил образование в медицинском колледже Раша и прошел интернатуру в госпитале Майкла Риза (с 1926 г.). Тогда-то он и познакомился со Штейном [4, 5]. Во время Второй мировой войны Левенталь служил в армии США, тем самым на время прервав свою медицинскую деятельность.

Еще в начале XX века было общепризнано, что женщины с избыточной массой тела или ожирением чаще других имели нарушения менструального цикла в виде олиго/аменореи и соответственно страдали бесплодием. Штейн и Левенталь отобрали группу таких женщин для того, чтобы обследовать их при помощи лапаротомии. В норме яичник должен быть светло-розовой окраски, около дюйма в ширину и 2 дюймов в длину (1 дюйм = 2,54 см или 25,4 мм). При выполнении лапаротомии они заметили удивительную особенность: ведь яичники этих женщин были увеличены в 2–4 и более раз, а также были заполнены множественными крошечными кистами. Яичники некоторых женщин

были плоскими по форме и сероватого цвета, отчего получили название «яичников устриц» [5].

После сопоставления клинических характеристик данной патологии в 1935 г. в своей статье Штейн и Левенталь указали: «Грудь обычно была нормальной. У некоторых пациенток наблюдалась отчетливая тенденция к маскулинизирующим изменениям. Типично ромбовидное оволосение, волосы на лице, руках, ногах и грубая кожа. Изменений голоса не наблюдалось. Наружные половые органы были нормальными, но у некоторых половые губы были заметно гипертрофированы. Либидо, по-видимому, не подвержено изменениям, отмеченным в яичниках» [5].

В последующем для того, чтобы узнать больше о данной патологии, Штейн и Левенталь сделали биопсию, удалив клинья из ткани яичников (так называемая клиновидная резекция яичников). Патологоанатомическое исследование биопсийного материала не дало значительных результатов, однако ученые заметили, что через 3–5 мес после оперативного вмешательства у женщин появились регулярные менструации. Одна из первых пациенток, долгие годы живущая в браке и страдающая бесплодием, смогла забеременеть в течение первого года после операции. Проанализировав предоперационные характеристики и послеоперационные результаты в каждом конкретном случае, они пришли к выводу, что процесс клиновидной резекции яичников имел терапевтический эффект и приводил к восстановлению нормального менструального цикла с регулярными менструациями [5].

Штейн и Левенталь всегда полагались на особенности клинических характеристик при отборе пациенток для проведения лапаротомии и биопсии яичников. Они подчеркивали тот факт, что перед проведением оперативного вмешательства обязательно необходимо подтвердить данный диагноз. Для исследования таких женщин они проводили гинекографию (от греч. *gynē* – женщина + *graphō* – писать, изображать; синоним – пневмогинекография). Данное исследование



Рисунок 2. Ирвинг Штейн (1887–1976).
Figure 2. Irving F. Stein (1887–1976).



Рисунок 3. Майкл Левенталь (1901–1971).
Figure 3. Michael L. Leventhal (1901–1971).

закljučается в проведении рентгенологического обследования женских половых путей с использованием газовой инсуффляции. Альтернативным методом была визуализация женских половых путей с помощью кульдоскопии (пельвиоскопии). Это вид лапароскопического вмешательства, подразумевающий осмотр внутренних женских половых органов при помощи эндоскопа, введенного в прямокишечно-маточное углубление (дугласов карман) через разрез заднего свода влагалища. Но подобная методика менее подходила для этих женщин, так как являлась инвазивным вмешательством и соответственно могла приводить к вторичному инфицированию [5].

Позже Штейн опубликовал несколько работ, в которых объяснил процедуру клиновидной резекции яичников. Так, в 1949 г. была опубликована статья, в которой говорилось о клиновидной резекции яичников как методе лечения женщин с аменореей. Он акцентировал внимание на декомпрессии яичника, нормализации его размера и наложении на поверхность яичника тонких швов для гемостаза. Также он заявил, что следует избегать других инвазивных вмешательств, чтобы минимизировать риск инфицирования и образования спаек [4].

В 1958 г. Штейн опубликовал работу под названием «Синдром Штейна–Левенталь: обратимая форма бесплодия», в которой описал правильную диагностику данного синдрома и соответствующее хирургическое лечение таких пациенток для восстановления нормального менструального цикла и фертильности [6].

За 20 лет работы с данным синдромом Штейн и Левенталь выполнили 96 операций клиновидной резекции яичников. Из 71 женщины, мечтающей иметь детей, 63 впоследствии забеременели. Только 3 пациентки имели стойкую аменорею, из которых одна проходила курс лучевой терапии. Долгое время Штейн и Левенталь наблюдали за большинством из этих пациенток и отметили, что хирургическое лечение не ограничивалось временем. Об этом говорилось в одной из последних публикаций Штейна от 1965 г. [5].

Заключение / Conclusion

До 1960-х годов клиновидная резекция яичников была главным методом хирургического лечения СПКЯ. В настоящее время она практически не используется ввиду частого развития такого послеоперационного осложнения, как спаечный процесс в малом тазу. На ее место пришла монополярная электрокаутеризация яичника (диатермия), которая заключается в электродеструкции поликистозной ткани с помощью электрода, который под воздействием электрического тока нагревается до температуры от 90 до 140 °С, причем односторонняя диатермия восстанавливает двустороннюю активность яичников. После операции первая овуляция чаще всего происходит в контрлатеральном яичнике [1].

Тем не менее Ирвинг Штейн и Майкл Левенталь большую часть своей медицинской карьеры посвятили изучению СПКЯ, который и по сей день часто называют синдромом Штейна–Левенталь.

Литература:

1. Balen A.H., Conway G.S., Homburg R., Legro R.S. Polycystic ovary syndrome. A guide to clinical management. *CRC Press*, 2005. 230 p.
2. Dravecká I., Lazúrová I. Polycystic ovary syndrome. In book: *Amenorrhea*, 2011. 45–64. DOI: 10.5772/28396.
3. Решетников И.Б., Нестеренко З.А., Мацнева И.А. и др. Синдром поликистозных яичников: особенности диагностики. *Молодой ученый*. 2016;(26–2):38–41.
4. Darby A. Irving Freiler Stein St. (1887–1976). *The Embryo Project Encyclopedia* (2017-07-20). Available at: <https://embryo.asu.edu/pages/irving-freiler-stein-sr-1887-1976>. [Accessed: 19.08.2019].
5. Dastur Adi E., Tank P.D. Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. *J Obstet Gynecol India*. 2010;60(2):121–2. DOI: 10.1007/s13224-010-0016-1.
6. Darby L. The Stein-Leventhal syndrome: a curable form of sterility (1958), by Irving Freiler Stein St. *The Embryo Project Encyclopedia* (2017-06-28). Available at: <https://embryo.asu.edu/pages/stein-leventhal-syndrome-curable-form-sterility-1958-irving-freiler-stein-sr>. [Accessed: 19.08.2019].

References:

1. Balen A.H., Conway G.S., Homburg R., Legro R.S. Polycystic ovary syndrome. A guide to clinical management. *CRC Press*, 2005. 230 p.
2. Dravecká I., Lazúrová I. Polycystic ovary syndrome. In book: *Amenorrhea*, 2011. 45–64. DOI: 10.5772/28396.
3. Reshetnikov I.B., Nesterenko Z.A., Matsneva I.A. et al. Polycystic ovary syndrome: diagnostic features. [Синдром поликистозных яичников: особенности диагностики]. *Molodoy uchenyj*. 2016;(26–2):38–41. (In Russ.).
4. Darby A. Irving Freiler Stein St. (1887–1976). *The Embryo Project Encyclopedia* (2017-07-20). Available at: <https://embryo.asu.edu/pages/irving-freiler-stein-sr-1887-1976>. [Accessed: 19.08.2019].
5. Dastur Adi E., Tank P.D. Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. *J Obstet Gynecol India*. 2010;60(2):121–2. DOI: 10.1007/s13224-010-0016-1.
6. Darby L. The Stein-Leventhal syndrome: a curable form of sterility (1958), by Irving Freiler Stein St. *The Embryo Project Encyclopedia* (2017-06-28). Available at: <https://embryo.asu.edu/pages/stein-leventhal-syndrome-curable-form-sterility-1958-irving-freiler-stein-sr>. [Accessed: 19.08.2019].

Сведения об авторе:

Киришнина Дарья Андреевна – студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГАОВ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: daryakiryushkina96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8523-4591>.

About the author:

Daria A. Kiryushkina – 6th year student, Faculty of Pediatrics, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: daryakiryushkina96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8523-4591>.

Визит зарубежных ученых в Сеченовский Университет

16 мая 2019 г. в Сеченовском Университете побывали с визитом ученые, имеющие мировое признание в области тромбоза и гемостаза – проф. Исмаил Элалами и проф. Сэм Шульман. Профессор Элалами и профессор Шульман являются членами научного коллектива кафедры акушерства и гинекологии института Здоровья детей Сеченовского Университета, возглавляемого член-корр. РАН Александром Давидовичем Макацария. Сотрудники кафедры проф. В.О. Бицадзе, проф. Д.Х. Хизроева, проф. А.Г. Солопова, доцент А.В. Воробьев ведут научные программы с Университетом МакМастер и Университетом Сорбонны по проблемам изучения патогенеза тромбозов в акушерстве, гинекологии, перинатологии, онкологии, неонатологии. Исмаил Элалами и Сэм Шульман 4 раза в год приезжают в Москву и читают лекции в Сеченовском Университете, а также принимают участие в конференциях и научных мероприятиях.

Проф. Исмаил Элалами является сотрудником медицинского Университета Сорбонны, директором гематологии Центра Тромбозов госпиталя Тенон (Париж, Франция). Проф. Элалами работает в области тромбоза и антитромботической терапии с 1991 г., и его научные интересы включают совершенствование терапевтических стратегий, выявление новых биомаркеров и

внедрение в клиническую практику новых методов диагностики. Он создал экспертный центр по диагностике и лечению гепарин-индуцированной тромбоцитопении в Париже и исследовательский центр по раку и тромбозу, специализирующийся на клинических и лабораторных исследованиях тромбоцитов. С 1998 г. проф. Элалами подготовил более чем 200 выступлений и пленарных лекций на международных конгрессах с фокусом на проблематике активации тромбоцитов, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, наследственной тромбофилии, антитромботических стратегий и устойчивости к антитромботическим агентам. Он является автором более 140 оригинальных статей в рецензируемых научных журналах и соавтором нескольких монографий, посвященных тромбозу и гемостазу.

Проф. Сэм Шульман – сотрудник подразделения гематологии и тромбоэмболии департамента медицины одного из наиболее известных университетов Канады – Университета МакМастер. Также он является директором Клинической Программы по Тромбоэмболии Наук о Здоровье многопрофильного госпиталя Гамильтона (Канада) и имеет ученое звание доцента медицины Каролинского института (Швеция).

Сэм Шульман окончил Каролинский институт (Стокгольм, Швеция) в 1977 г. и стал специалистом по внут-



Профессор А.Д. Макацария произносит вступительное слово.

Opening remarks delivered by Professor A.D. Makatsariya.



Профессор Сэм Шульман.
Professor Sam Shulman.



Профессор Исмаил Элалами.
Professor Ismail Elalamy.

ренним болезням в 1984 г., специализируясь на гематологии и коагуляции в 1985 г. В том же году он получил степень доктора наук с диссертацией: «Исследования в области медицины. Лечение тромбоза глубоких вен». С 1984 г. он непрерывно работает в области расстройств коагуляции, в 1992–1996 гг. работал консультантом в Национальном центре гемофилии в Тель-Хашомере (Израиль), в 1996–2004 гг. был директором Центра лечения гемофилии в Стокгольме (Швеция).

Научные интересы проф. Шульмана сосредоточены на клинических исследованиях венозной тромбоэмболии, гемофилии и ее осложнений. Он являлся координатором нескольких рандомизированных исследований, в наиболее важных из которых исследовалась продолжительность вторичной профилактики после венозной тромбоэмболии. Другую часть своих исследований проф. Шульман посвятил лечению гемофилии. В настоящее время проф. Шульман участвует в испытаниях новых антитромботических средств, таких как пероральные ингибиторы тромбина и антагонисты витамина К.

Проф. Шульман активно выступает на международных конгрессах и конференциях, является автором более 400 научных публикаций в рецензируемых журналах.

Проф. Элалами и проф. Шульман являются членами редакционных коллегий ряда специализированных медицинских изданий, в том числе и журнала «Акушерство, гинекология и репродукция».

Оба ученых в рамках своего визита в Москву провели ряд встреч с российскими коллегами, на которых обсуждались вопросы развития сотрудниче-



На переднем плане: Армен Кимович Блбулян, Виктория Омаровна Бицадзе, Исмаил Элалами, Александр Давидович Макацария, Сэм Шульман, Елена Сергеевна Егорова, Джамилia Хизриевна Хизроева, Александр Леонидович Мищенко (слева направо).
На заднем плане: участники мероприятия – сотрудники и студенты Сеченовского Университета.

In the foreground: Armen Kimovich Blbulian, Victoria Omarovna Bitsadze, Ismail Elalamy, Alexander Davidovich Makatsariya, Sam Shulman, Elena Sergeevna Egorova, Jamilya Khizrievna Khizroeva, Alexander Leonidovich Mishenko (from left to right).
In the background: the participants of the event – co-workers and students of Sechenov University.

ства между Сеченовским Университетом и зарубежными ведущими организациями в области тромбоза и гемостаза.

Также они выступили с лекциями для практикующих врачей, ординаторов и студентов Сеченовского Университета. Лекции были организованы сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии под руководством член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Д. Макацария.

Проф. Шульман представил лекцию «Тромбозы новорожденных и перинатальная смертность», в которой раскрыл связь неонатального тромбоза и перинатальной смертности, рассказал о различиях патогенеза и симптоматики тромбоза новорожденных и тромбоза у взрослых, а также подробно остановился на современных подходах к лечению.

Проф. Элалами выступил с лекцией «Венозные тромбозы у беременных женщин: генетические и

эпигенетические факторы риска». Проф. Элалами привел участникам мероприятия актуальные данные о распространенности и патогенезе тромбоза у беременных, а также интересные данные о том, что тромбоз является результатом взаимодействия между генетическими и приобретенными факторами риска или их комбинации. Также он поделился данными международных регистров пациентов с тромбозом.

Все участники мероприятия согласились с тем, что эти данные представляют большой научный и практический интерес.

После лекций в рамках неформального общения проф. Шульман и проф. Элалами ответили на большое количество вопросов слушателей. Участники встречи выразили уверенность в необходимости продолжения контактов и расширения формата сотрудничества.



Джамиля Хизриевна Хизроева, Тамара Якововна Машкова, Наталья Александровна Макацария, Александр Викторович Воробьев (первый ряд слева направо); слушательница лекции, Исмаил Элалами, слушательница лекции, Сэм Шульман, Александр Давидович Макацария, Виктория Омаровна Бицадзе, слушатели лекции (второй ряд слева направо).

Jamilya Khizrievna Khizroeva, Tamara Yakobovna Mashkova, Natalia Aleksandrovna Makatsariya, Alexander Viktorovich Vorobyov (first lane from left to right); listening to the lecture, Ismail Elalami, listening to the lecture, Sam Shulman, Alexander Davidovich Makatsariya, Victoria Omarovna Bitsadze, listening to the lecture (second lane from left to right).



Александр Макацария – Почетный доктор наук Государственного университета медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану (Республика Молдова)

Решением Совета Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану (Республика Молдова) от 04.09.2019 член-корреспонденту РАН, профессору, д.м.н. А.Д. Макацария было присвоено звание Почетного доктора наук. На торжественной церемонии присутствовали члены Совета университета, представители администрации и кафедры акушерства и гинекологии, акушеры-гинекологи, врачи-резиденты и студенты. Ректор университета академик Ион Абабий вручил А.Д. Макацария диплом о присвоении звания Почетного доктора наук. Ион Абабий отметил, что имя Александра Давидовича, оказывающего на протяжении многих десятилетий существенную поддержку в сфере здравоохранения и способствующего повышению знаний специалистов в области акушерства и гинекологии, хорошо известно в

медицинском сообществе Республики Молдова. Молдавские специалисты применяют опыт, распространяемый проф. Макацария на научных конференциях, проводимых как в Кишиневе, так и в других странах. Академик Ион Абабий выразил благодарность за поддержку, оказываемую А.Д. Макацария Государственному университету медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану, в частности, кафедре акушерства и гинекологии, в подготовке специалистов здравоохранения и проведении совместных научных исследований в этой области, и пожелал ему здоровья и замечательных успехов в профессиональной деятельности.

Академик Георге Палади, профессор университета в области акушерства и гинекологии, отметил, что это большая честь иметь в составе Почетных докторов



наук университета знаменитого ученого, который за время своей деятельности сумел создать известную исследовательскую школу, «кузницу подготовки кадров» как для России, так и для других стран, выходцы которой продолжают изучать наиболее сложные и актуальные проблемы в области акушерства и гинекологии. Профессор Палади высоко оценил многолетнее сотрудничество проф. А.Д. Макацария с Ассоциацией акушеров-гинекологов Республики Молдова и выразил благодарность за значительный вклад в развитие соответствующей области в Молдове, а также надежду, что это событие даст импульс для активизации сотрудничества с молодыми акушерами-гинекологами, которые имеют высокий исследовательский потенциал и нуждаются в наставничестве.

В свою очередь А.Д. Макацария отметил, что высокий титул подтверждает прежде всего его высокую оценку как ученого. «Признание ученого в обществе является результатом наличия у него учеников, которые поддерживают его концепции, развивают его направление деятельности и которые вместе с ним приносят большую пользу обществу», – сказал в ходе



Профессор А.Д. Макацария.

Professor A.D. Makatsariya.

своего выступления А.Д. Макацария. Александр Давидович также подчеркнул, что он с гордостью будет выступать в роли амбассадора Государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану, отныне де-юре и де-факто.



Академик Георге Палади, профессор Александр Давидович Макацария, профессор Ион Абабий (слева направо).

Academician Gheorghe Paladi, Professor Alexander Davidovich Makatsariya, Professor Ion Ababii (from left to right).



Профессор Ион Абабий и профессор Александр Давидович Макацария.

Professor Ion Ababii and Professor Alexander Davidovich Makatsariya.