

АННОТАЦИЯ

Проекта «Изучение маркеров привычного прерывания беременности».

Предлагаемый проект полностью соответствует Концепции демографической политики Правительства Российской Федерации на период до 2025 года, а именно: стабилизации демографической ситуации (цели 2 этапа), которая включает стабилизацию численности населения на уровне 142-143 млн. человек; увеличению показателя ожидаемой продолжительности жизни до 70 лет; увеличению суммарного коэффициента рождаемости по сравнению с 2006 годом в 1,3 раза, снижению смертности населения по сравнению с 2006 годом на треть.

Изучение течения беременности и предшествующих ей состояний, влияющих на течение настоящей беременности, является актуальной задачей не только с медицинской точки зрения. Проблема привычного прерывания беременности является актуальной социальной задачей, направленной на укрепление института семьи, и полностью соответствует заявленной платформе «Репродуктивное здоровье».

Актуальность исследования: Привычное Прерывание Беременности (ППБ) означает самопроизвольное ее прерывание, включая и неразвивающиеся беременности два и более раза подряд. ППБ является результатом хронического страдания плода, явлений угрозы прерывания беременности и начавшегося ее прерывания. Все это часто фиксируется именно среди пациенток с привычной потерей беременности (March-of-Dimes, 2006; Выхристюк Ю.В., 2005; Lackman F. et al., 2001). Характерным для ППБ является тот факт, что потери беременности составляют до 2% в общей популяции, а в структуре невынашивания беременности частота привычного выкидыша увеличивается до 5-20% (в 10 раз!) (March-of-Dimes, 2006.; Выхристюк Ю.В., 2005; Шалина Р.И. и соавт., 2007; Кулаков В.И.,

Вихляева В.М. и соавт., 2005; Anotaynonth S. et al., 2004; Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., 2007). Термин «невынашивание беременности» объединяет сроки от момента зачатия до 37 недель беременности (259 дней от последней менструации). Согласно классификации ВОЗ выделяют: самопроизвольные выкидыши – прерывания беременности до 22 недель; преждевременные роды в сроке 22-37 недель, которые подразделяют на очень ранние – 22-27 недель; ранние – 28-33 недели и преждевременные – 34-37 недель (March-of-Dimes, 2006.; Кулаков В.И., Вихляева В.М. и соавт., 2005; Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., 2007). Планируемая беременность заканчивается спонтанным прерыванием у 20%, при этом $\frac{3}{4}$ всех потерь приходится на эмбриональный период (Выхристюк Ю.В., 2005; Кулаков В.И., Вихляева В.М. и соавт., 2005; Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., 2007; Вессару Y. et al., 2005). Ряд исследователей считают, что до 23% диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным абортom. Существующий термин «синдром потери плода» клинически проявляется одним или более самопроизвольными выкидышами в сроке 10 недель и более, неонатальной смертью морфологически нормального новорожденного, как осложнение преждевременных родов из-за тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности, мертворождением, тремя и более самопроизвольными выкидышами на предимплантационной или ранней эмбриональной стадиях в наблюдениях. Кроме этого, термин «синдром потери плода» подразумевает также перинатальные потери в доношенном сроке беременности, в связи с чем понятие «синдром потери плода» не является аналогом ППБ и чаще используется для клинической характеристики антифосфолипидного синдрома (АФС) (Кулаков В.И., Вихляева В.М. и соавт., 2005; Erni R. et al., 1986; Noblot G. et al., 1991; Шалина Р.И. Плеханова Е.Р., 2006). Таким образом, ППБ является полиэтиологичным осложнением беременности, в основе которого находятся эндокринные нарушения репродуктивной системы; иммунологические изменения; инфекционные изменения – верифицированный и бессимптомно протекающий эндометрит; поражение

рецепторного аппарата эндометрия, клинически проявляющиеся недостаточностью лютеиновой фазы; тромбофилические нарушения с долей АФС в них до 27-42%; истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН); пороки развития половых органов (матки); внутриматочные синехии; АФС и т.д. Хромосомные аномалии при «синдроме потери плода» менее значимы, однако при ППБ структурные аномалии кариотипа находят у 3-6%. Отмечено, что у супругов с ППБ более выражена патология репродуктивной системы, а на этом фоне более высокий риск осложнений гестационного периода.

Изучение развития фетоплацентарной системы с момента имплантации, своевременной и качественной ее оценки, использование современных высокотехнологичных методов исследования состояния эмбриона/плода, экстраэмбриональных структур, позволит правильно оценить новую эндокринную систему «мать-плацента-плод», определить особенности ее развития при различных причинах ППБ, разработать индивидуальную программу ведения пациентки, обосновать необходимость проведения профилактических и лечебных мероприятий. Все это позволит добиться главной цели – рождения живого, доношенного и здорового новорожденного (Сидельникова В.М., 2006; Козлов П.В., 2007; Kayem G., Maillard F., 2009).

Научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки подразумевают совокупность работ, направленных на получение новых знаний, и практическое применение при создании нового изделия или технологии. Новые знания, создание нового изделия и его практическое применение являются результатом проведения научных исследований с использованием высокотехнологичных методов, конечным результатом которых явится создание модели ведения пациентов с привычной потерей беременности. Целью НИОКР является определение и изучение маркеров привычного прерывания беременности. Для этого необходимо использование

следующих исследовательских направлений: генетические методы - учитывая, что при ППБ встречается у 60% трисомия (мутация в 16-й хромосоме, реже в 13-й, 18-й, 21-й, 22-й), затем по частоте встречаемости следует синдром Шерешевского-Тернера (хромосома 45X0) - 20% случаев и остальные 15% приходятся на долю полиплоидии (особенно триплоидии). Диагностика вышеперечисленных нарушений основывается на проведении следующих исследований: клинико-генеалогический метод, включающий сбор анамнеза и являющийся наиболее разработанным методом, одной из основных задач которого является установление наследственного характера заболевания, что позволяет установить тип наследования заболевания, определить круг лиц, нуждающихся в детальном исследовании, сам метод состоит из двух этапов – составление родословной и генеалогический анализ, что позволит выделить группы риска в зависимости от вида возможной наследственной патологии; исследование кариотипа, который можно выявить в любой соматической клетке; цитогенетический анализ абортусов в случае мертворождения или неонатальной смертности, метод предназначен для изучения количества и структуры хромосом, объектом исследования могут быть делящиеся и интересные соматические клетки, что определяется целью проводимого исследования на врожденные пороки развития и хромосомную патологию; массовый биохимический скрининг, который на территории РФ введен с 2012 года и позволяет сформировать группы беременных с высоким риском рождения детей с аномалиями/или с врожденными пороками развития, особое место в проведении биохимического скрининга отводится пациенткам, прошедшим через программу вспомогательных репродуктивных технологий, так как такая беременность протекает на фоне измененного гормонального фона, при этом особый интерес вызывает использование донорских яйцеклеток, так как в этом случае необходимо ориентироваться на возраст донора, а не реципиента, а уровень альфа-фетопротеина и неконъюгированного эстриола при использовании донорских клеток значительно выше; молекулярно-

генетический метод – современный метод исследования генетического материала клеток человека, который позволяет выявить изменения структуры исследуемого участка молекулы ДНК, что включает диагностическое тестирование для подтверждения заболевания, если имеются его признаки, определение носительства мутаций у здоровых лиц в семье, где обнаружено заболевание и установлена связанная с ним мутация, пренатальная и предимплантационная генетическая диагностика путем проведения забора плодного материала, предсказательное генотипирование для мультифакториальных заболеваний и фармакогенетическое тестирование; консультация врача-генетика (Anotaynonth S. Et al., 2004; Major C.A. et al., 2003; Pasquier J.C. et al., 2009; Alvarez J.R., Williams S.F., Ganesh V.L., Apuzzio J.J., 2007; Беспалова О.Н., 2009; Немцова М.В. и соавт., 2010; Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней, 2007; Ранние сроки беременности, 2009; Ghizoni L. et al., 2003). Эндокринные нарушения: на их долю приходится 8-20% ППБ. Чаще всего это связано с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) – до 85%, гиперсекрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ), дисфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом. Сама НЛФ также связана с гиперпролактинемией; нарушением функции щитовидной железы; нарушением толерантности к глюкозе. При этом снижается уровень липопротеидов низкой плотности, являющихся источником для прогестерона, происходит укорочение лютеиновой фазы, ранний или поздний выброс ЛГ, гипоестрогения как следствие неполноценности фолликулогенеза. При гиперсекреции ЛГ частота выкидышей гораздо выше (в 5 раз), чем у женщин с нормальным уровнем ЛГ. Несвоевременный выброс ЛГ завязан на преждевременное возобновление второго мейотического деления и проявляется овуляцией незрелой яйцеклеткой, нарушением рецепции эндометрия при гестагенной недостаточности. Может развиваться гипофункция желтого тела за счет недостаточной закладки рецепторов к ЛГ, определяющих функционирование и полноценность желтого тела. Кроме этого и гиперандрогения ведет к НЛФ.

При этом имеются так называемые «неклассические» ее формы, что увеличивает риск нарушения имплантации плодного яйца, расстройств кровообращения в матке, склерозирования ее сосудов, сосудов хориона, образования ретрохориальных гематом, отслойки хориона, вирилизации плода женского пола. При гиперандрогении прерывание наступает в I триместре, сопровождается анэмбрионией, у 40% формируется функциональная ИЦН. У 24% в I триместре наблюдается предлежание ветвистого хориона (Lackman F. et al., 2001; Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., 2007; Beccary Y. et al., 2005; Manuck T.A. et al., 2009; Ramsey P.S., Lieman J.M. et al., 2005). Особое место отводится гиперандрогении, частота которой довольно высока и составляет 21-48%. Повышенный уровень андрогенов вызывает атрезию фолликулов, гиперсекрецию ЛГ, гипосекрецию ФСГ и развитие на этом фоне НЛФ (Lackman F. et al., 2001; Manuck T.A. et al., 2009; Шалина Р.И. и соавт., 2006). Хронический аутоиммунный эндометрит выявляется у 12% женщин с ППБ. При нормально протекающей беременности иммунный ответ материнского организма направлен на защиту эмбриона. Прогестерон является одним из основных гормонов, ингибирующих реакцию отторжения плода, что реализуется за счет выработки прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). ПИБФ продуцирует Т-лимфоциты в момент взаимодействия прогестерона с рецепторами эндометрия, обладает иммуномодулирующими и антиабортивными свойствами, подавляют активность НК-клеток, препятствующих выбросу простагландина F2 α . Если имеется клиника угрозы прерывания беременности, ППБ или преждевременных родов – ПИБФ или резко снижен, или вовсе не определяется. Снижение ПИБФ определяет повышение провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей, интерферона- γ , интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3. При этом при хроническом эндометрите отмечается удвоение интерлейкинов, что ведет к активации протромбиназы, тромбозам, инфаркту трофобласта, его отслойке. В эндометрии наблюдается недоразвитие желез, стромы, сосудов,

недостаточное накопление гликогена, белков, факторов роста и т.д., что ведет к потере беременности в I триместре. Происходит нарушение в рецепторном аппарате яичников и матки (Lackman F. et al., 2001; Ramsey P.S. et al., 2005). Биохимические нарушения перитонеальной жидкости зачастую обусловлены наличием генитального эндометриоза, особенно его перитонеальных форм. Известно, что имеются иммунологические нарушения в ответ на ретроградные менструации при генитальном эндометриозе, которые способствуют формированию и прогрессированию эктопических эндометриальных гетеротопий (Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н., 2006; Ищенко И.Г. 1991; Матвеева Н.К. и соавт., 1990).

Из вышеизложенного вытекает **цель проекта**: путем исследования структур, формирующих фетоплацентарную систему, экстраэмбриональные структуры и провизорные органы, определить маркеры привычного прерывания беременности.

Степень готовности проекта: проведен научно-литературный обзор отечественной и зарубежной литературы по заявленной теме проекта, в ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России имеются соответствующие кадры для выполнения планируемой работы, имеющие должную акушерско-гинекологическую, генетическую, эндокринную и иммунологическую подготовку. К выполнению привлечены молодые специалисты. Кроме этого имеется соответствующая материально-техническая база в лице двух профильных лабораторий: генетическая и центральная научно-исследовательская лаборатории.

Научный коллектив: руководитель проекта заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России профессор, д.м.н. Г.А. Пенжоян; исполнители – доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, д.м.н. В.А. Новикова, доцент кафедры

акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, к.м.н. М.Д. Андреева, очные аспиранты кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России Н.В. Селина, Ю.С. Олейник, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России Майорова А.В.

Финансовая модель: Участниками проекта являются сотрудники кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, медико-генетическая лаборатория ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, центральная научно-исследовательская лаборатория ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, а также сотрудники кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. В процессе проводимых исследований возможно расширение методов исследования, что необходимо учитывать при планируемом финансировании.

1. Аренда помещений, включая коммунальные расходы – 1 500 000 рублей.
2. Приобретение гомогенизатора для генетической лаборатории - 360 000 рублей.
3. Приобретение реактивов – 1 000 000 рублей.
4. Техническое обслуживание медицинской техники – 50 000 рублей.
5. Приобретение расходных материалов для подготовки и оформления промежуточных и окончательных расходов – 250 000 рублей.
6. Приобретение лабораторной техники, офисной оргтехники, лабораторной и офисной мебели - 2 500 000 рублей.

7. Заработная плата сотрудников и соисполнителей – 5 000 000 рублей.
8. Оплата работ сторонних организаций – 500 000 рублей.
9. Оплата командировочных расходов – 500 000 рублей.
10. Прочие расходы -50 000 рублей.

Таким образом, предполагаемый объем финансирования проекта составит 11 710 000 рублей.

Основная информация о проекте будет опубликована в изданных руководствах, научных статьях, напечатанных в РФ и за рубежом. Видом продукции явятся исследования по развитию фетоплацентарной системы с момента имплантации, своевременной и качественной ее оценки, использованию современных высокотехнологичных методов исследования состояния эмбриона/плода, экстраэмбриональных структур, что позволит правильно оценить новую эндокринную систему беременной «мать-плацента-плод», определить особенности ее развития при различных причинах ППБ, разработать индивидуальную программу ведения каждой пациентки, обосновать необходимость проведения профилактических и лечебных мероприятий. Все это позволит добиться главной цели – рождения живого, доношенного и здорового новорожденного.

Источники инвестиций устанавливаются в соответствии с предоставляемым грантом. Проект рассчитан на 5-лет, планируется получение первых результатов через 36 месяцев после начала работы проекта.

Конкурентные преимущества проекта: сегодняшний рынок исследований не имеет данных о путях формирования фетоплацентарной системы, экстраэмбриональных структур и провизорных органов во время беременности. Отсутствие возможности в акушерстве и гинекологии

пользоваться повсеместно материальной базой современных генетических лабораторий ограничивает развитие генетики в акушерстве. Кроме этого, на сегодняшний день не до конца отработана модель ведения иммунологических нарушений во время беременности, что в совокупности с генетическими исследованиями будет способствовать улучшению здоровья новорожденных, нации в целом и способствовать улучшению демографической ситуации. Сочетание теоретических возможностей с наличием генетической лаборатории, центральной научно-исследовательской лаборатории на фоне отсутствия материальных возможностей проводить соответствующие современному уровню исследования, ограничивает поиск фетоплацентарных маркеров и последующую реализацию исследований фетоплацентарного комплекса, экстраэмбриональных структур, в том числе и у абортусов. Тема является патентоспособной, технически выполнима, имеется квалифицированный персонал.

Инновационность: заключается в определении места фетоплацентарного комплекса у пациенток с привычной потерей беременности, развитием преэклампсии и эклампсии, других осложнений беременности и родов. Последние годы проблемы привычного невынашивания беременности являются предметом дискуссий и проводимых исследований, поддерживаемых Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). Генетические и иммунологические методы наряду с использованием лучевых методов исследования являются определяющими при перспективах прогнозирования нарушений в фетоплацентарном комплексе.

Имеется профильные публикации сотрудников в количестве 3 статей, в том числе в зарубежной печати тезисы - 1.

Материалы предлагаемого проекта не выдвигались для участия в конкурсах на получение грантов.