



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

GYNECOLOGY

VOL. 23, No. 2 (2024)

SAMOYLOVA, A.V.

For an interview with
Head of the Federal Service
for Surveillance in Healthcare
(Roszdravnadzor)
see pages 4–6

**Самойлова
Алла
Владимировна**

Интервью с руководителем
Федеральной службы
по надзору в сфере
здравоохранения
(Росздравнадзора)
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ТОМ 23, № 2 (2024)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2022 — 0,529

Главный редактор выпуска «Доктор.Ру»
Том 23, № 2 (2024)

Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор

Научные редакторы

Бокерия Е.Л., д. м. н.

Бугеренко А.Е., к. м. н., доцент

Гарданова Ж.Р., д. м. н., профессор

Генс Г.П., д. м. н., профессор

Дубинская Е.Д., д. м. н.

Игнатко И.В., д. м. н., профессор,

член-корреспондент РАН

Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор

Покуль Л.В., д. м. н.

Рымар О.Д., д. м. н.

Сюндюкова Е. Г., д. м. н., доцент

Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор

Ящук А.Г., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antonjadi@journaldoctor.ru

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор

Сафонова А.В., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлено
пресс-службой Росздравнадзора

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов журнала
ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,

пом. XII, ком.1, оф.62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: ООО «Центр содействия образованию
врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи
и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность
цитат и библиографических данных ответственность
несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru
и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413; на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 29.03.2024

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 39 000 адр.

Доктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 23, № 2 (2024)

ГИНЕКОЛОГИЯ

СОДЕРЖАНИЕ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–6 Профессор **Самойлова А.В.**: «Мы работаем для людей, нам важен каждый человек...»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 7–11 **Клинико-anamnestические факторы риска развития преэклампсии как осложнение гестационного сахарного диабета**
Радзинский В.Е., Грабовский В.М., Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Оразмурадов А.А.
- 12–18 **Иммунологические предикторы преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности**
Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Асташкина М.В., Смольникова Л.А.
- 19–26 **Поддержка грудного вскармливания в акушерских стационарах**
Абольян Л.В., Руднева О.Д., Маркова А.А., Анিকেев А.С.

ОБЗОРЫ

- 27–32 **Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации**
Поникарова Н.Ю., Арутюнян А.Ф., Шелепова Е.С., Годзоева А.О., Маркина В.А.
- 33–37 **Прогнозирование гестационного сахарного диабета на ранних сроках беременности у женщин с ожирением**
Кыртиков С.И., Оразмурадов А.А., Бекбаева И.В., Зокирова Н.М., Муковникова Е.В., Кузьмина Е.А.
- 38–43 **Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде**
Марьян А.Ю., Карачева А.Н., Рашидова М.А., Бахтаирова В.И., Ильина А.Б.
- 44–48 **Поздние преждевременные спонтанные роды: версии и контраверсии**
Апресян С.В., Зюкина З.В.
- 49–54 **Гормональная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком яичников**
Якушевская О.В., Юренина С.В., Аверьянова М.В., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Хабас Г.Н., Ашрафян Л.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 55–59 **Спорные вопросы ведения пациенток с HELLP-синдромом**
Ишкараева В.В., Зазерская И.Е., Осипова Н.А., Якубов А.В., Маркина В.А.
- 60–64 **Внутриутробное лечение неиммунной водянки плода при кистозно-аденоматозном пороке развития легкого I типа**
Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю., Фёдорова Н.А.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 65–67 **Факторы риска рецидивирования внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте**
Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Исмаилзаде С.Я.

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2022): 0.529

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Vol. 23, No. 2 (2024)

Radzinsky, V.E., Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Science Editors:

Bokeriya, E.L., Doctor of Medical Sciences

Bugerenko, A.E., Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

Gardanova, Zh.R., Professor, Doctor of Medical Sciences

Guens, G.P., Professor, Doctor of Medical Sciences

Dubinskaya, E.D., Doctor of Medical Sciences

Ignatko, I.V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences

Pestrikova, T.Yu., Professor, Doctor of Medical Sciences

Pokul, L.V., Doctor of Medical Science

Rymar, O.D., Doctor of Medical Sciences

Syundyukova, E. G., Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

Fatkulkin, I.F., Professor, Doctor of Medical Sciences

Yashchuk, A.G., Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

Director of development

Antonjadi, E.G., eg. antonjadi@journaldoctor.ru

Journal Director

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Publishing Editor

Safonova, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editor

Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover, page 4: Courtesy of Roszdravnadzor

press office

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,

Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement

of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002

and re-registered by the Federal Oversight Service

for Mass Media, Communications, and Protection

of Cultural Heritage

(PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible

for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed

in this journal do not necessarily reflect the opinions

of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru

and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United

Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription); 80366 (12-month

subscription)

Open price

Imprint date: 29.03.2024

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St.,

Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 39,000 emails

Doctor.Ru

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 23, No. 2 (2024)

GYNECOLOGY

CONTENTS

INTERVIEW

4–6 **Professor A.V. Samoylova:** "We work for people; we value each and everyone..."

ORIGINAL PAPERS

7–11 **Clinical and Anamnestic Risk Factors of Preeclampsia as Complications of Gestational Diabetes Mellitus**

V.E. Radzinsky, V.M. Grabovskiy, A.A. Epishkina-Minina, M.B. Khamoshina, A.A. Orazmuradov

12–18 **Immunological Predictors of Premature Birth in Isthmic-Cervical Insufficiency**

V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, I.V. Kurnosenko, M.V. Astashkina, L.A. Smolnikova

19–26 **Breastfeeding Support in Maternity Hospitals**

L.V. Abolyan, O.D. Rudneva, A.A. Markova, A.S. Anikeyev

REVIEWS

27–32 **Angiogenic and Antiangiogenic Factors in the Genesis of Placental Abnormalities**

N.Yu. Ponikarova, A.F. Arutiunian, E.S. Shelepova, A.O. Godzoeva, V.A. Markina

33–37 **Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy in Obese Women**

S.I. Kyrtikov, A.A. Orazmuradov, I.V. Bekbaeva, N.M. Zokirova, E.V. Mukovnikova, E.A. Kuzmina

38–43 **Perspectives in Using of Laboratory Biomarkers in Diagnostics of Alcohol Use in the Prenatal Period**

A.Yu. Marianian, A.N. Karacheva, M.A. Rashidova, V.I. Bakhtairova, A.B. Ilyina

44–48 **Late Premature Spontaneous Delivery: Versions and Contraversions**

S.V. Apresyan, Z.V. Zyukina

49–54 **Hormonal Correction of Menopausal Disorders in Patients with Burdened Oncological History of Serous Ovarian Cancer**

O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva, M.V. Averyanova, O.I. Aleshikova, N.A. Babaeva, G.N. Khabas,

L.A. Ashrafyan

CLINICAL EXPERIENCE

55–59 **Controversial Issues in the Management of Patients with HELLP Syndrome**

V.V. Ishkaraeva, I.E. Zazerskaya, N.A. Osipova, A.V. Yakubov, V.A. Markina

60–64 **Intrauterine Treatment of Nonimmune Fetal Dropsy with Type I Cystic Adenomatous Lung Malformation**

N.V. Kosovtsova, M.V. Pavlichenko, Ya.Yu. Pospelova, N.A. Fedorova

SHORT COMMUNICATIONS

65–67 **Risk Factors for Recurrence of Intrauterine Synechiae in Reproductive Age**

M.R. Orazov, L.M. Mihaleva, S.Ya. Ismailzade

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малыгин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Расулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизыкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkulkin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Mismikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protosenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revykina, V.A., MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyagina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Мы работаем для людей, нам важен каждый человек...»



Самойлова Алла Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Автор более 160 научных работ, в том числе 1 монографии и 3 патентов на изобретения.

Заслуженный врач Чувашской Республики. Награждена медалями Луки Крымского, «За заслуги перед отечественным здравоохранением», медалью ордена «За заслуги перед Чувашской Республикой», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

**"We work
for people;
we value each
and everyone..."**

An interview with Professor Alla Vladimirovna Samoylova, Doctor of Medical Sciences, Head of the Federal Service for Surveillance in Healthcare. Alla Vladimirovna told us about the activities of the Federal Service for Surveillance in Healthcare regarding maternal and child health protection, plans for 2024, participation in the organisation of the National Project 'Healthcare' and other national and federal projects, the contribution of her organisation to the improvement of demographics in Russia, monitoring of measures to prevent abortions and violations in the circulation of medicines used for abortions.

Mrs Samoylova emphasised that, in order to preserve and improve reproductive health in Russia, it is essential to have preventive examinations, screenings, preferably close to the place of residence, to develop and improve minimally invasive methods for reproductive disorder correction.

During the interview, special attention was paid to the Perinatal Centre Development Program, introduction of the quality control system in obstetrical institutions and organisations using assisted reproductive technologies. The Head of the Federal Service for Surveillance in Healthcare appealed for the introduction of a quality management system in all inpatient obstetrical units.

— **Уважаемая Алла Владимировна, сейчас улучшение демографических показателей является одной из ключевых задач государственного масштаба. На Ваш взгляд, какие успехи в этом направлении уже достигнуты?**

— Для повышения рождаемости, снижения смертности и увеличения

продолжительности жизни россиян очень важны сохранение и укрепление здоровья, в том числе репродуктивного.

В настоящее время проводится колоссальная работа по повышению качества медицинской помощи населению: строятся высокотехнологичные медицинские центры, новые поликли-

ники, фельдшерско-акушерские пункты, врачебные амбулатории. Медицинские учреждения всех уровней дооснащаются современным оборудованием, развивается информатизация, активно используются возможности телемедицины и многое другое. Благодаря совместной работе специалистов всех

отраслей системы здравоохранения, развитию новых технологий, совершенствованию оперативных и терапевтических методов лечения нам удалось достичь значительных результатов на пути к решению поставленных задач.

Судите сами: в ходе реализации национальных проектов в Российской Федерации младенческая смертность снизилась в 2,6 раза, детская смертность — на 23%, а материнская смертность — на 21%. Это достаточно впечатляющие результаты, добиться которых мы смогли благодаря совместной работе Минздрава России, Росздравнадзора, медицинских центров и каждого врача, непосредственно контактирующего с пациентом.

— Какова роль Росздравнадзора в достижении полученных показателей?

— Основной задачей Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения является контроль за соблюдением прав граждан на получение эффективной, качественной и доступной медицинской и лекарственной помощи. Мы работаем для людей, нам важен каждый человек: независимо от возраста и места проживания пациент должен получить необходимую ему медицинскую помощь. Именно для этого 20 лет назад, в марте 2004 года, и был создан Росздравнадзор.

Конечно же, для улучшения демографических показателей важен особый контроль в сфере акушерства и гинекологии, и Росздравнадзор в последние годы уделяет этому вопросу особое внимание.

Начиная с 2021 года в отношении медицинских организаций, оказывающих специализированную помощь по профилю «акушерство и гинекология», Росздравнадзор провел более 8 тысяч профилактических мероприятий и порядка 900 контрольных мероприятий (внеплановых и плановых проверок, инспекционных визитов), в ходе которых в некоторых медицинских организациях были выявлены и, что важно, устранены нарушения обязательных требований в сфере охраны здоровья граждан.

Комплексная работа причастных ведомств позволила добиться не только снижения материнской и детской смертности, но и повышения удовлетворенности населения качеством медицинской помощи: например, в 2023 году количество обращений в Росздравнадзор по вопросам качества медицинской помощи во время беременности и родов снизилось по сравнению с таковым в

2021 году на 22,1%, а по лекарственному обеспечению беременных — на 49,6%.

Проведенные в течение 20 лет мероприятия, направленные на совершенствование контрольной и надзорной деятельности, позволили Росздравнадзору сформировать целостную систему контроля реализации государственных программ и федеральных проектов, входящих в состав национальных проектов. Это дает нам возможность своевременно выявлять недостатки в организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, а также нарушения при выполнении территориальных программ государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи.

«... в 2023 году количество обращений в Росздравнадзор по вопросам качества медицинской помощи во время беременности и родов снизилось по сравнению с таковым в 2021 году на 22,1%, а по лекарственному обеспечению беременных — на 49,6%»

— Текущий год объявлен Годом семьи. Какие аспекты охраны здоровья находятся в зоне особого внимания Росздравнадзора?

— Безусловно, в Год семьи охрана здоровья матери и ребенка находится в центре внимания. А одной из ключевых задач в 2024 году становится, как я уже сказала, укрепление репродуктивного здоровья.

В рамках исполнения плана мероприятий по поддержке семей с детьми в 2024–2025 годах Росздравнадзор продолжит мониторинг организации акушерско-гинекологической службы в субъектах Российской Федерации.

— Важным аспектом сохранения демографического потенциала является снижение частоты абортов. Принимает ли Росздравнадзор участие в данной кампании?

— Конечно. Во-первых, мы проводим мониторинг реализации в регионах

необходимых мероприятий по профилактике прерывания беременности. Это и создание кабинетов психологической и медико-социальной помощи женщинам в медицинских организациях, оказывающих помощь по профилю «акушерство и гинекология», и внедрение в таких медицинских организациях мотивационного анкетирования женщин в ситуации репродуктивного выбора, и применение врачами женских консультаций речевых модулей, направленных на повышение положительных репродуктивных установок у женщин, и ряд других.

Во-вторых, с учетом острой социальной значимости профилактики абортов, охраны материнства и детства, повышения рождаемости, сохранения репродуктивного здоровья населения Росздравнадзор ведет активную работу по предотвращению нарушений в сфере обращения лекарственных препаратов для прерывания беременности. Так, только в 2023 году Росздравнадзор заблокировал более 1,5 тысяч интернет-ресурсов, предлагающих лекарственные препараты, предназначенные для медикаментозного прерывания беременности.

— Одна из действенных мер для решения репродуктивных проблем — это лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Насколько эти процедуры доступны сейчас?

— В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» в ведущих научных и перинатальных центрах развиваются и внедряются новые технологии в акушерстве и гинекологии. К современным интенсивно развивающимся технологиям можно отнести и ЭКО.

38 лет назад, 7 февраля 1986 года, в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России на свет появилась девочка — первый ребенок, зачатый в рамках программы ЭКО. Тогда это стало сенсацией, ранее не виданным чудом, а сейчас ЭКО — один из методов лечения бесплодия, и все женщины, которым по медицинским показаниям прописана данная процедура, могут воспользоваться таким способом продолжения рода в рамках программы обязательного медицинского страхования, то есть бесплатно. Ежегодно в России с помощью ЭКО рождается от 25 до 30 тысяч младенцев.

— Мы знаем, что Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения разработала и активно реализует Практические рекомендации Росздравнадзора по внедрению системы управления качеством в медицинских учреждениях по всей стране. Присоединились ли к этому проекту учреждения родовспоможения?

— Всего на сегодняшний день в проекте по внедрению Практических рекомендаций Росздравнадзора принимают участие около 500 медицинских организаций из 61 субъекта Российской Федерации, в 29 из них оказывается помощь беременным, матерям и новорожденным (14 медицинских организаций уже успешно внедрили требования Практических рекомендаций, остальные находятся в процессе внедрения).

Флагманом этого направления по праву можно назвать ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, где уже успешно внедрена наша система управления качеством. В настоящее время специалисты учреждения используют методологию Практических рекомендаций Росздравнадзора для анализа качества организации и оказания медицинской помощи по профилям «акушерство и гинекология» и «неонатология» для разработки плана корректирующих мероприятий, применимых к работе медицинских организаций в регионах.

Кроме того, в августе 2023 года совместно с междисциплинарной рабочей группой, в которую входит и главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью женщин Минздрава России профессор Наталия Витальевна Долгушина, выпущены и опубликованы тематические Предложения (Практические рекомендации) Росздравнадзора по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации, использующей вспомогательные репродуктивные технологии. В настоящее время система управления качеством на основе указанных Практических рекомендаций активно внедряется в государственных и частных медицинских организациях.

— Сколько уже открыто перинатальных центров в стране? Расскажите подробнее и о других направлениях развития инфраструктуры в рам-

ках программы охраны здоровья матери и ребенка.

— В Российской Федерации с 2013 года реализуется Программа развития перинатальных центров, направленная на улучшение демографической ситуации в стране и укрепление здоровья населения.

Ключевыми целями Программы названы обеспечение доступности и качества медицинской помощи матерям и детям, а также снижение материнской и младенческой смертности. В ходе ее реализации в 30 регионах страны построены 32 перинатальных центра, оснащенных самым современным оборудованием. Сейчас на территории Российской Федерации функционируют 116 перинатальных центров.

Отмечу, что с самого начала Росздравнадзор осуществлял мониторинг и контроль реализации мероприятий Программы развития перинатальных центров в Российской Федерации: наши специалисты выезжали на строящиеся объекты, проводили совместные совещания с представителями исполнительной власти, полномочными представителями Президента Российской Федерации и общественными организациями. Благодаря активной работе всех ведомств наши женщины имеют возможность получать необходимую медицинскую помощь в высокотехнологичных учреждениях родовспоможения.

Нельзя не упомянуть еще один важный федеральный проект — «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», который стартовал в 2019 году. За время его реализации более 98% детских поликлиник и поликлинических отделений в регионах были дооснащены медицинскими изделиями и претерпели организационно-планировочные изменения. Всего по стране введены 46 новых объектов детского здравоохранения и 750 медицинских учреждений, имеющих в своем составе детские отделения.

Уже пятый год реализуется национальный проект «Бережливая поликлиника», целями которого являются повышение удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи и эффективное использование ресурсов системы здравоохранения.

— Алла Владимировна, на Ваш взгляд, что нужно предпринять для того, чтобы население Российской

Федерации увеличивалось, чтобы женщины хотели и могли рожать детей?

— Нам необходим не просто поиск новых методов профилактики и лечения гинекологических заболеваний и преодоления проблем при вынашивании беременности. Сейчас на первый план выходит профилактическая работа — раннее выявление и, при необходимости, своевременное лечение заболеваний у детей и подростков с целью формирования здорового репродуктивного потенциала страны.

Профилактические осмотры, диспансеризация, возможность прохождения их рядом с местом проживания, разработка и совершенствование малоинвазивных способов коррекции репродуктивных нарушений — вот задачи сегодняшнего дня.

«Сейчас на первый план выходит профилактическая работа — раннее выявление и, при необходимости, своевременное лечение заболеваний у детей и подростков с целью формирования здорового репродуктивного потенциала страны»

Важные направления — поиск новых диагностических критериев репродуктивного потенциала, повышение эффективности лечения бесплодия методом вспомогательных репродуктивных технологий.

Отмечу, что в настоящее время в условиях сокращения плановых проверочных мероприятий очень нужно развивать внутренний контроль качества оказания медицинской помощи. Необходимо внедрять систему менеджмента качества во все акушерские стационары страны. Внутренний контроль качества уже стал правилом хорошего тона, и я призываю всех присоединиться к этому начинанию.

Специально для *Doctor.Ru*
Сергеева Е.Б.

Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии как осложнения гестационного сахарного диабета

В.Е. Радзинский¹, В.М. Грабовский², А.А. Епишкина-Минина^{1, 3} ✉, М.Б. Хамошина¹, А.А. Оразмурадов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить клинико-анамнестические факторы риска осложнения гестационного сахарного диабета (ГСД) преэклампсией (ПЭ).

Дизайн. Открытое обсервационное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 204 беременные женщины с ГСД, у 70 из которых беременность осложнилась ПЭ (основная группа), у 134 ПЭ отсутствовала (группа сравнения). В основной группе поиск клинико-анамнестических факторов риска осуществляли путем выкопировки данных из первичной медицинской документации. Возраст участниц варьировал от 21 года до 46 лет. Изучали особенности экстрагенитальной заболеваемости в качестве потенциального фактора риска ПЭ как осложнения ГСД.

Результаты. Установлено, что сочетание ПЭ с ГСД в большей степени, чем ГСД без ПЭ, было сопряжено с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,006$, отношение шансов (ОШ) = 8,52, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,76–41,29); с указанием в анамнезе на перенесенные заболевания органов дыхания — ангину ($\chi^2 = 6,2$, $p = 0,01$, ОШ = 3,98, 95% ДИ: 1,40–11,27), хронический тонзиллит ($\chi^2 = 12,84$, $p < 0,001$, ОШ = 4,81, 95% ДИ: 2,03–11,40), острый бронхит ($\chi^2 = 6,0$, $p = 0,02$, ОШ = 7,33, 95% ДИ: 1,48–36,32).

Заключение. Клинико-анамнестическими факторами риска присоединения ПЭ у женщин с развившимся ГСД следует считать ХАГ, болезни органов дыхания в анамнезе (острый бронхит, ангину, хронический тонзиллит).

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, преэклампсия, факторы риска.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Грабовский В.М., Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Оразмурадов А.А. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии как осложнения гестационного сахарного диабета. Доктор.Ру. 2024;23(2):7–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-7-11

Clinical and Anamnestic Risk Factors of Preeclampsia as Complications of Gestational Diabetes Mellitus

V.E. Radzinsky¹, V.M. Grabovskiy², A.A. Epishkina-Minina^{1, 3} ✉, M.B. Khamoshina¹, A.A. Orazmuradov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

² Moscow City Clinical Hospital 52; 3 Pekhotnaya Str., Moscow, Russian Federation 123182

³ Moscow City Clinical Hospital 31 named after academician G.M. Savelyeva; 42 Lobachevsky Str., Moscow, Russian Federation 119415

ABSTRACT

Aim. To identify the clinical and anamnestic risk factors of preeclampsia (PE) in gestational diabetes mellitus (GDM).

Design. Open-label observational prospective study.

Materials and methods. The study enrolled 204 pregnant women with GDM, 70 of which had their pregnancy complicated with PE (study group) and 134 patients did not have PE (controls). In the study group, clinical and anamnestic risk factors were searched for by tracing data from primary medical records. The age of participants was 21 to 46 years old. Extragenital conditions were studied as possible risk factors of PE in GDM.

Results. It has been established that GDM with PE was more likely to be associated with chronic arterial hypertension (CAH) ($\chi^2 = 7.72$, $p = 0.006$, odds ratio (OR) = 8.52, 95% confidence interval (CI): 1.76–41.29); a history of respiratory diseases — severe sore throat ($\chi^2 = 6.2$, $p = 0.01$, OR = 3.98, 95% CI: 1.40–11.27), chronic tonsillitis ($\chi^2 = 12.84$, $p < 0.001$, OR = 4.81, 95% CI: 2.03–11.40), acute bronchitis ($\chi^2 = 6.0$, $p = 0.02$, OR = 7.33, 95% CI: 1.48–36.32) than GDM without PE.

Conclusion. Clinical and anamnestic risk factors of PE in women with GDM are CAH, a history of respiratory diseases (acute bronchitis, severe sore throat, chronic tonsillitis).

Keywords: gestational diabetes mellitus, preeclampsia, risk factors.

For citation: Radzinsky V.E., Grabovsky V.M., Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Orazmuradov A.A. Clinical and Anamnestic Risk Factors of Preeclampsia as Complications of Gestational Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2024;23(2):7–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-7-11

✉ Епишкина-Минина Александра Александровна / Epishkina-Minina, A.A. — E-mail: minina.aleksandra2013@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) и преэклампсия (ПЭ) являются распространенными осложнениями беременности, которые могут привести к неблагоприятным исходам как для матери, так и для плода [1]. ПЭ — патологическое состояние, возникающее после 20 недели гестации, — встречается у 2–8% беременных во всем мире, сопровождается артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с протеинурией и зачастую — отеками и проявлениями полиорганной дисфункции [2]¹. ГСД представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного СД [3]. Его распространенность непрерывно растет независимо от социальных и географических границ, при этом она варьирует в зависимости от популяции от 2 до 28% и, по последним данным, в среднем составляет 14% [4].

Несмотря на тот факт, что при ГСД и ПЭ наблюдаются сходные патофизиологические изменения [5], на практике ГСД рассматривается как отдельный независимый фактор риска развития ПЭ. В то же время данные литературы свидетельствуют о более высокой частоте ПЭ среди беременных с ГСД².

Истинные механизмы этой взаимосвязи изучены не до конца. ГСД в сочетании с ПЭ существенно повышает суммарные акушерские и перинатальные риски, в то время как раннее выявление и профилактика могут улучшить прогноз и снизить стоимость лечения. Социально-медицинская значимость обоих заболеваний обуславливает актуальность изучения взаимосвязи ГСД с ПЭ с учетом наличия общих факторов риска и возможности возникновения отдаленных метаболических и сердечно-сосудистых осложнений.

Развитие медицинских технологий способствовало установлению ряда биохимических предикторов риска, схожих при ГСД и ПЭ, таких как уровни адипонектина, лептина, С-реактивного белка, миокинов, γ -глутамилтрансферазы, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, гликированного гемоглобина и сывороточного железа [6]. Однако немаловажно оценить и влияние экстрагенитальных заболеваний, отягощающих соматический статус беременных и увеличивающих вероятность ПЭ как осложнения ГСД, определить клинико-анамнестические факторы риска, которые можно обнаружить при вербальном общении или знакомстве с медицинской документацией [7].

Цель исследования: выявить клинико-анамнестические прегестационные факторы риска ПЭ как осложнения ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое обсервационное проспективное исследование, выполненное в 2017–2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования и кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы — в Родильном доме № 25 ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, включены 204 беременные женщины с ГСД, у 70 из которых беременность осложнилась ПЭ (основная когорта), у 134 ПЭ отсутствовала (группа сравнения). Возраст участниц варьировал от 21 года до 46 лет.

Критерии включения в обе группы: ГСД (O24.3 Существовавший ранее сахарный диабет неуточненный; O24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности; O24.9 Сахарный диабет при беременности неуточненный); одноплодная беременность; доношенный срок беременности; живой плод; информированное согласие беременной на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерий включения в основную группу: умеренная ПЭ (O10-O16 Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде; O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; O10.0 Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; O10.1 Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; O10.2 Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; O10.3 Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; O10.4 Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; O10.9 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная; O11 Преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию; O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии; O12.0 Вызванные беременностью отеки; O12.1 Вызванная беременностью протеинурия; O12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией; O13 Вызванная беременностью гипертензия; O14 Преэклампсия; O14.0 Преэклампсия от легкой до умеренной).

Критерии исключения: многоплодная беременность; разгибательные предлежания головки плода; рубец на матке; СД 1 и 2 типов, другие специфические типы СД; инсулинотерапия; ПЭ тяжелой степени; недоношенная беременность; нежелание женщины участвовать в исследовании.

В основной группе поиск клинико-анамнестических факторов риска осуществляли путем выкопировки данных из первичной медицинской документации. Изучали особенности экстрагенитальной заболеваемости в качестве потенциального фактора риска ПЭ как осложнения ГСД.

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе обследованных более 8 и менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе обследованных более 50). Сравнение двух вариационных рядов количественных показателей при нормальном распределении основывали на t-критерии Стьюдента.

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентов. Сравнение процентов при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Различие частот двух исходов

¹ Письмо МЗ РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483 о клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». М.; 2016. 73 с.; Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1 (дата обращения — 15.02.2024).

² Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды). Клинические рекомендации. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/636_1 (дата обращения — 15.02.2024).

оценивали на основании критерия χ^2 , при количестве наблюдений < 10 — на основании критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Сопряженность исходов с изучаемым фактором воздействия определяли с применением отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой выборке возраст женщин в среднем превышал 30 лет ($31,5 \pm 5,5$ года). Разбивка возрастного диапазона на пятилетние интервалы показала превалирование женщин в возрасте от 26 лет до 31 года ($n = 86, 42,2\%$). Сочетание ПЭ с ГСД не зависело от возраста: он был сопоставимым в обеих группах ($p = 0,66$).

Сочетание ПЭ с ГСД в большей степени, чем ГСД без ПЭ, оказалось сопряжено с хронической АГ (ХАГ) ($\chi^2 = 7,72, p = 0,006, \text{ОШ} = 8,52, 95\% \text{ ДИ: } 1,76\text{--}41,29$) и перенесенными до беременности заболеваниями органов дыхания — ангиной ($\chi^2 = 6,2, p = 0,01, \text{ОШ} = 3,98, 95\% \text{ ДИ: } 1,40\text{--}11,27$), хроническим тонзиллитом ($\chi^2 = 12,84, p < 0,001, \text{ОШ} = 4,81, 95\% \text{ ДИ: } 2,03\text{--}11,40$), острым бронхитом ($\chi^2 = 6,0, p = 0,02, \text{ОШ} = 7,33, 95\% \text{ ДИ: } 1,48\text{--}36,32$) (табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГСД и ПЭ являются равнозначными факторами кардиометаболических рисков. ГСД и гипертензивные состояния при беременности (включая ПЭ) в 2011 г. отнесены Американской кардиологической ассоциацией к серьезным материнским кардиометаболическим расстройствам, с 2016 г., в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, таким пациентам требуется диспансерное наблюдение в связи с риском развития у них сердечно-сосудистых болезней. Однако глобальный консенсус в отношении диагностических критериев гипертензивных расстройств при беременности (ГРБ) и ГСД

до настоящего времени не достигнут, что затрудняет оценку различий между странами и регионами [8].

Общеизвестно, что ГРБ и ГСД не равнозначны по тяжести бремени болезни, и социально-демографические, социально-экономические детерминанты здоровья существенно влияют на их развитие и клинические последствия [1].

Согласно данным мировой литературы, потенциал кардиометаболических рисков ПЭ подкрепляют имеющиеся хронические экстрагенитальные заболевания (кардиоваскулярные, эндокринные), хронические инфекционно-воспалительные процессы [9]. Настоящее исследование подтвердило эти данные, показав сопряженность сочетанного с ПЭ ГСД с хроническими болезнями не только системы кровообращения (ХАГ), но и органов дыхания, в том числе с потенциальным формированием очагов инфекции (с ангиной, хроническим тонзиллитом, острым бронхитом).

Несмотря на не столь широкий перечень хронических экстрагенитальных заболеваний, выявленных у беременных сравниваемых групп, обращает на себя внимание общность их патогенеза. Объяснением может служить известная схожесть патофизиологических процессов при ГСД и ПЭ, среди которых выделяют оксидативный стресс, низкоуровневое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, сердечно-сосудистые нарушения.

Генез ПЭ при ГСД (ишемия плаценты, усиление окислительного стресса и воспаления) тесно связан с прегестационным индексом массы тела и уровнем глюкозы в крови [10]. Факторами, приводящими к возникновению ПЭ, большого акушерского синдрома, являются множественные, зачастую наслаивающиеся патологические процессы, активирующие эндотелиальные клетки, внутрисосудистое воспаление и стресс синцитиотрофобласта [11].

Доказанным можно считать детерминированность ПЭ гипергликемией беременных, но не исключено участие

Таблица 1. Частота сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, n (%)

Table 1. Incidence of concomitant extragenital conditions, n (%)

Группа	Болезни системы кровообращения (I00–I99)			Заболевания почек	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90): заболевания щитовидной железы	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50–D89): железодефицитная анемия**	Миопия и другие заболевания глаз	Болезни органов дыхания (J00–J99)			Прочие
	пороки сердца*	хроническая артериальная гипертензия	варикозная болезнь вен					ангина	хронический тонзиллит	острый бронхит	
Основная (n = 70)	4 (5,7)	8 (11,4)	14 (20,0)	15 (21,4)	9 (12,9)	2 (2,9)	19 (27,1)	11 (15,7)*	18 (25,7)*	7 (10,0)*	4 (5,7)
Группа сравнения (n = 134)	5 (3,7)	2 (1,5)	24 (17,9)	28 (20,9)	18 (13,4)	9 (6,7)	36 (26,9)	6 (4,5)	9 (6,7)	2 (1,5)	6 (4,5)
Межгрупповая значимость различий, p	$\chi^2 = 0,09, p = 0,77$	$\chi^2 = 7,72, p = 0,006$	$\chi^2 = 0,13, p = 0,72$	$\chi^2 = 0,01, p = 0,93$	$\chi^2 = 0,01, p = 0,91$	$\chi^2 = 0,69, p = 0,41$	$\chi^2 = 0,002, p = 0,97$	$\chi^2 = 6,2, p = 0,01$	$\chi^2 = 12,84, p < 0,001$	$\chi^2 = 6,0, p = 0,02$	$\chi^2 = 0,003, p = 0,95$

* Без нарушения кровообращения.

** Исключительно легкая степень.

* Without circulatory disorders.

** Only minor.

инсулинорезистентности, гиперпродукции антител к рецепторам инсулина, ведущих к дисфункции сосудов, микроциркуляторным нарушениям³.

В качестве причины развития ПЭ при ГСД рассматривают и предшествующее ожирение [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-анамнестическими факторами риска ПЭ у женщин с развившимся ГСД следует считать ХАГ, болезни органов дыхания в анамнезе (острый бронхит, ангину, хронический тонзиллит).

Ввиду увеличения частоты гипергликемических и гипертензивных состояний во время беременности, обрушившейся на весь мир пандемии ожирения, неудовлетворенности результатами и реальной эффективностью профилактических мероприятий и лечения, а также немногочисленности и неоднозначности научных данных необходимо направить усилия на изучение патогенеза и клинических особенностей течения ГСД и ПЭ. На этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки гестации целесообразно выделение женщин группы риска появления ПЭ как осложнения ГСД с учетом экстрагенитальных факторов риска и особенностей жирового обмена [13].

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Радзинский В.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Оразмурадов А.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Грабовский В.М. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б. — редактирование, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Radzinsky, V.E. — study concept and design, text of the article, editing, approval of the manuscript for publication; Orazmuradov, A.A. — study concept and design; Grabovskiy, V.M. — material collection and processing, statistical data processing; Epishkina-Minina, A.A., Khamoshina, M.B. — editing, text of the article.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

The authors state that there was no external funding for the study.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациенток и было одобрено комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы 19 октября 2023 г., протокол № 21.

All patients signed voluntary informed consent form, and the study was approved by the Ethics Committee at the Medical Institute of Patrice Lumumba University (Moscow) on 19 October 2023, Minutes No. 21.

Об авторах / About the authors

Радзинский Виктор Евсеевич / Radzinsky, V.E. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky_ve@pfur.ru

Грабовский Василий Михайлович / Grabovskiy, V.M. — заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. <https://orcid.org/0000-0002-7048-4827>. E-mail: grabowsky@mail.ru

Епишкина-Минина Александра Александровна / Epishkina-Minina, A.A. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы; врач-акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ». 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. eLIBRARY.RU SPIN: 6675-7328. <https://orcid.org/0000-0002-2642-4480>. E-mail: minina.aleksandra2013@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна / Khamoshina, M.B. — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Оразмурадов Агамурад Акмамедович / Orazmuradov, A.A. — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3240-2959. <https://orcid.org/0000-0003-1751-6073>. E-mail: leily_oraz@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu Y, Li D.Y., Bolatai A., Wu N. Progress in research on biomarkers of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2023;16:3807–15. DOI: 10.2147/DMSO.S433179
- Awamleh Z., Gloor G.B., Han V.K.M. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Med. Genomics.* 2019;12(1):91. DOI: 10.1186/s12920-019-0548-x
- Kahimakazi I., Tornes Y.F., Tibajuka L., Kanyesigye H. et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated factors among women receiving antenatal care at a tertiary hospital


in South-Western Uganda. *Pan Afr. Med. J.* 2023;46:50. DOI: 10.11604/pamj.2023.46.50.38355

4. Gyasi-Antwi P., Walker L., Moody C., Okyere S. et al. Global prevalence of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *New Am. J. Med.* 2020;1(3):1–10.

5. Yang Y., Wu N. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:831297. DOI: 10.3389/fcvm.2022.831297

6. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Оразмурадов А.А., Лебедева М.Г. и др. Гестационный сахарный диабет: прогнозирование у женщин с анемическим синдромом. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2020;8(3):47–54. Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Orazmuradov A.A.,

³ Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., Аржанова О.Н., Башмакова Н.В. и др. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. *Клинические рекомендации. М.; 2020. 53 с.*

- Lebedeva M.G. et al. Gestational diabetes mellitus: prediction in pregnant women with anemic syndrome. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(3):47–54. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13006
7. Ferrari N., Joisten C. Impact of physical activity on course and outcome of pregnancy from pre- to postnatal. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2021;75(12):1698–709. DOI: 10.1038/s41430-021-00904-7
8. Jakobsen C., Larsen J.B., Fuglsang J., Hvas A.M. Platelet function in preeclampsia — a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(5):549–62. DOI: 10.1080/09537104.2019.1595561
9. Li Y., Ren X., He L., Li J. et al. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108044. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108044
10. Swift E.M., Gunnarsdottir J., Zoega H., Bjarnadottir R.I. et al. Trends in labor induction indications: a 20-year population-based study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022;101(12):1422–30. DOI: 10.1111/aogs.14447
11. Durlach V., Vergès B., Al-Salameh A., Bahougne T. et al. Smoking and diabetes interplay: a comprehensive review and joint statement. *Diabetes Metab.* 2022;48(6):101370. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101370
12. Deng L., Ning B., Yang H. Association between gestational diabetes mellitus and adverse obstetric outcomes among women with advanced maternal age: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(40):e30588. DOI: 10.1097/MD.00000000000030588
13. Аникеев А.С., Старцева Н.М., Грабовский В.М., Ордянец И.М. и др. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2023;22(1):62–7. Anikeev A.S., Startseva N.M., Grabovsky V.M., Ordiyants I.M. et al. Features of metabolism in women with preeclampsia combined with gestational diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2023;22(1):62–7. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-62-67 

Поступила / Received: 28.02.2024

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2024

Иммунологические предикторы преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

В.Ф. Долгушина¹, Е.С. Алиханова², И.В. Курносенко¹, М.В. Асташкина¹✉, Л.А. Смольникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

² ООО «Клиника «НаПоправку»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить иммунологические предикторы преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН).

Дизайн. Проспективное сравнительное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 58 беременных женщин с ИЦН и 20 женщин без ИЦН. После завершения беременности все женщины были разделены на три группы: 1-я группа (основная) — 23 пациентки с преждевременными родами, 2-я группа (сравнения) — 35 пациенток со своевременными родами и 3-я группа (контрольная) — 20 женщин с нормальной беременностью без ИЦН. У всех беременных изучены показатели врожденного иммунитета в цервикальной слизи. У пациенток с ИЦН иммунологическое исследование проводилось в момент постановки данного диагноза. У участниц без ИЦН забор цервикальной слизи осуществлялся на сроках 18–20 недель после получения результатов цервикометрии.

Результаты. В основной группе среднее количество лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), лизосомальная активность нейтрофилов, уровни макрофагального белка воспаления 1β (MIP1β) и BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) в цервикальной слизи были статистически значимо выше, чем в группе сравнения и контрольной группе. С помощью ROC-анализа изучена прогностическая ценность данных маркеров в отношении преждевременных родов у женщин с ИЦН. Установлено, что количество НВЛ > 18%, уровни MIP1β > 13,5 пг/мл и HMGB1 > 10 нг/мл в цервикальной слизи могут рассматриваться как предикторы преждевременных родов у пациенток с ИЦН. При этом показатель HMGB1 обладает наиболее высокими чувствительностью (78,3%) и специфичностью (80%) в качестве прогностического маркера преждевременных родов при ИЦН.

Заключение. Предложенный новый подход к прогнозированию преждевременных родов при ИЦН является неинвазивным и может быть применен в рутинной клинической практике врачей акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, прогнозирование, врожденный иммунитет, HMGB1.

Для цитирования: Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Асташкина М.В., Смольникова Л.А. Иммунологические предикторы преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности. Доктор.Ру. 2024;23(2):12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-12-18

Immunological Predictors of Premature Birth in Isthmic-Cervical Insufficiency

V.F. Dolgushina¹, E.S. Alikhanova², I.V. Kurnosenko¹, M.V. Astashkina¹✉, L.A. Smolnikova¹

¹ South Ural State Medical University; 64 Vorovskoy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

² NaPopravku Clinic; 59/3 letter A, Bogatyrskiy Ave., Internal Municipal District No. 65, Saint Petersburg, Russian Federation, 197082

ABSTRACT

Aim. To identify immunological predictors of premature birth in women with isthmic-cervical insufficiency (ICN).

Design. A prospective comparative cohort study.

Materials and methods. The study included 58 pregnant women with ICN and 20 women without ICN. After completion of pregnancy, all women were divided into three groups: group 1 (main) — 23 patients with premature birth, group 2 (comparison) — 35 patients with timely delivery and group 3 (control) — 20 women with normal pregnancy without ICN. Indicators of innate immunity in cervical mucus were studied in all pregnant women. In patients with ICN, an immunological study was conducted at the time of this diagnosis. In participants without ICN, cervical mucus was collected 18–20 weeks after receiving the results of cervicometry.

Results. In the main group, the average number of leukocytes and neutrophil extracellular traps (NET), lysosomal activity of neutrophils, levels of macrophage inflammation protein-1β (MIP1β) and BOX1 protein of the high mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus were statistically significantly higher than in the comparison group and the control group. Using ROC analysis, the prognostic value of these markers in relation to premature birth in women with ICN was studied. It was found that the amount of NET > 18%, the levels of MIP1β > 13.5 pg/ml and HMGB1 > 10 ng/ml in cervical mucus can be considered as predictors of premature birth in patients with ICN. At the same time, the HMGB1 index has the highest sensitivity (78.3%) and specificity (80%) as a prognostic marker of premature birth in ICN.

Conclusion. The proposed new approach to the prediction of premature birth in ICN is non-invasive and can be applied in the routine clinical practice of obstetricians and gynecologists.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, premature birth, prognosis, innate immunity, HMGB1.

For citation: Dolgushina V.F., Alikhanova E.S., Kurnosenko I.V., Astashkina M.V., Smolnikova L.A. Immunological predictors of premature birth in isthmic-cervical insufficiency. Doctor.Ru. 2024;23(2):12–18. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-12-18

✉ Асташкина Марина Владимировна / Astashkina, M.V. — E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в диагностике и коррекции истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), во многих случаях беременность при данной патологии заканчивается преждевременно, а частота экстремально ранних преждевременных родов составляет 38,8% [1–8]. Это диктует необходимость совершенствования тактики ведения таких пациенток, и поиск предикторов преждевременных родов у женщин с ИЦН является важным этапом разработки мероприятий по профилактике неблагоприятных перинатальных исходов.

В настоящее время для прогнозирования риска преждевременных родов рекомендованы трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия и определение в цервикальной слизи уровня фосфорилированной формы протеина 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста [9]¹. Однако их использование нерационально у беременных с ИЦН.

В Российской Федерации запатентованы такие неинвазивные способы прогнозирования преждевременных родов, как определение уровней β 1-дефензина в клетках цервикального канала, интерлейкинов 4 и 33, показателя резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину C в периферической венозной крови. Перечисленные методы имеют ряд недостатков: необходимость закупки специального оборудования и реагентов, ограничение по срокам гестации, их узкий диапазон, применение различных формул и сложность вычислений, низкая специфичность². В связи с этим поиск неинвазивных способов прогнозирования преждевременных родов при ИЦН по-прежнему актуален.

Накопленные знания о вкладе инфекционного фактора в генез преждевременного ремоделирования шейки матки дают основания для дальнейшего изучения особенностей локальных иммунных механизмов при ИЦН с целью прогнозирования преждевременных родов [10–16]. Подтверждена патогенетическая связь ремоделирования шейки матки и разрыва плодных оболочек с матриксными металлопротеиназами (ММП). Разрушая компоненты внеклеточного матрикса, ММП активно стимулируют секрецию цитокинов, антимикробных пептидов и некоторых аларминов [10, 15, 17].

При преждевременном разрыве плодных оболочек в амниотической жидкости обнаружены более высокие концентрации BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1), чем при спонтанных преждевременных родах и целом плодном пузыре [18]. Есть исследования, подтверждающие связь 3-кратного повышения уровня HMGB1 в амниотической жидкости с интраамниальной инфекцией и повреждением клеток при спонтанных преждевременных родах [10, 11, 17]. В 2014 году R. Romero и соавт. предложили способ прогнозирования преждевременных родов путем определения концентрации HMGB1 в амниотической жидкости [18]. Однако для осуществления этого требуется про-

ведение амниоцентеза, инвазивность которого повышает риск таких осложнений, как хориоамнионит, отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек и др.

Интерес к определению уровней аларминов при прогнозировании невынашивания беременности отражен и в других исследованиях, в которых изучали уровни дефензинов при преждевременных родах, ассоциированных с субклиническим хориоамнионитом [2, 19].

В связи с вышесказанным расширение возможностей оценки иммунологических маркеров для прогнозирования неблагоприятных исходов гестации имеет большую научную и практическую значимость.

Цель исследования: выявить иммунологические предикторы преждевременных родов у женщин с ИЦН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2017–2019 гг. на базах ГБУЗ «Областной перинатальный центр», ГАУЗ Ордена Знак Почета «Городская клиническая больница № 8» и НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск).

В проспективное сравнительное когортное исследование включили 58 пациенток с ИЦН и 20 женщин без ИЦН. Использовался метод сплошной выборки. Данное исследование соответствовало международным этическим нормам и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Критерии включения: наличие результатов трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии и информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: многоплодная и индуцированная беременность, инфекционные и аутоиммунные заболевания, соматическое заболевание в стадии декомпенсации.

После завершения беременности все женщины были разделены на три группы. 1-я группа (основная) — 23 пациентки с ИЦН и преждевременными родами, 2-я группа (группа сравнения) — 35 пациенток с ИЦН и своевременными родами, 3-я группа (контрольная) — 20 женщин с нормальной беременностью без ИЦН.

У всех участниц на сроках гестации 14–28 недель проведено исследование показателей врожденного иммунитета в цервикальной слизи. Иммунологическое обследование беременных с ИЦН проводилось в момент постановки данного диагноза. У женщин с нормальной беременностью без ИЦН исследование цервикальной слизи осуществляли на сроках 18–20 недель, сразу после цервикометрии в рамках второго ультразвукового скрининга.

В цервикальной слизи определяли функциональную активность и жизнеспособность нейтрофилов, а именно фагоцитоз, внутриклеточную кислород-зависимую бактерицидность в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесте), лизосомальную активность, количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и апоптоз. В цервикальной слизи

¹ Преждевременные роды: клинические рекомендации. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331_1 (дата обращения — 15.02.2024).

² Тютюник В.Л., Кан Н.Е., Непша О.С., Курчакова Т.А. и др. Патент на изобретение РФ № 2620153 Российская Федерация. Прогнозирование преждевременных родов по профилю экспрессии генов врожденного иммунитета в клетках цервикального канала: № 2016104310: заявл. 10.02.2016: опубл. 23.05.2017 г.; Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Григушкина Е.В. и др. Патент на изобретение РФ № 2755269 Российская Федерация. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе: № 2021104403: заявл. 20.02.2021: опубл. 14.09.2021 г.; Левкович М.А., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Ерджанян Л.Л. и др. Патент на изобретение РФ № 2710244 Российская Федерация. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрозой прерывания беременности: № 2019125318: заявл. 08.08.2019: опубл. 25.12.2019 г.; Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О., Козырина А.А. и др. Патент на изобретение РФ № 2630573 Российская Федерация. Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах: № 2016101942: заявл. 21.01.2016: опубл. 26.07.2017 г.; Макаров О.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др. Патент на изобретение РФ № 240814 Российская Федерация. Способ прогнозирования преждевременных родов инфекционного генеза: № 2009108294/15: заявл. 10.03.2009: опубл. 27.12.2010 г.

также изучали уровни макрофагального белка воспаления 1β (MIP-1β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) и MMP8.

Для статистической обработки использован пакет SPSS версии 25.0. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей, среднего значения и среднеквадратичной стандартной ошибки среднего. Для количественных признаков в нескольких группах применялся критерий Краскела — Уоллиса с последующим проведением множественных попарных сравнений. Использовались двусторонние варианты критериев. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для устранения эффекта множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Для изучения прогностической ценности иммунологических тестов использовался ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC) и стандартной ошибки площади под кривой. Для определения точки разделения (cut off point) проводился пересмотр значений всех параметров

от максимального до минимального. Критерием выбора точки разделения являлось требование максимальных суммарных чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В цервикальной слизи у обследованных беременных основной группы были статистически значимо выше общее количество лейкоцитов и НВЛ, лизосомальная активность нейтрофилов, чем в группе сравнения и контрольной группе (табл. 1). С введением поправки Бонферрони для общего количества лейкоцитов, лизосомальной активности нейтрофилов и НВЛ критерий значимости становился выше требуемого при сравнении 1-й и 2-й групп.

При анализе апоптоза и внутриклеточной кислород-зависимой бактерицидности с помощью спонтанного НСТ-теста выявлено значимое увеличение данных показателей у пациенток с ИЦН по сравнению с параметрами контрольной группы. Статистически значимых различий между группами

Таблица 1. Показатели врожденного иммунитета в цервикальной слизи у обследованных беременных женщин

Table 1. Innate immunity values for cervical mucus of examined pregnant women

Показатель		Основная группа ₁	Группа сравнения ₂	Контрольная группа ₃	P
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Me (lq...uq)	26,76 (14,96...38,81)	14,30 (4,90...30,97)	8,85 (5,54...12,40)	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,03 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,106
	M ± m	29,77 ± 4,24	19,48 ± 3,03	9,58 ± 1,40	
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е.	Me (lq...uq)	149 (49...172)	65 (32...120)	42 (10,25...136)	p = 0,011 p ₁₋₂ = 0,034 p ₁₋₃ = 0,005 p ₂₋₃ = 0,175
	M ± m	130,61 ± 14,62	90,89 ± 14,69	66,60 ± 15,01	
Активность фагоцитоза, %	Me (lq...uq)	45 (35...58)	43 (36...54)	46 (35...70,5)	0,879
	M ± m	46,26 ± 3,81	47,51 ± 2,74	50,65 ± 4,45	
Интенсивность фагоцитоза, у. е.	Me (lq...uq)	0,70 (0,52...1,66)	0,72 (0,55...1,38)	0,82 (0,54...1,95)	0,907
	M ± m	1,13 ± 0,17	1,03 ± 0,11	1,18 ± 0,19	
НСТ спонтанная активность, %	Me (lq...uq)	32 (11...76)	37 (19...58)	17 (8...28,75)	p = 0,006 p ₁₋₂ = 0,732 p ₁₋₃ = 0,032 p ₂₋₃ = 0,001
	M ± m	40,48 ± 6,25	40,57 ± 4,46	19 ± 2,58	
НСТ индуцированная активность, %	Me (lq...uq)	33 (10...77)	43 (25...60)	44 (23,75...55,50)	0,718
	M ± m	44,39 ± 7,08	47,29 ± 4,43	41,95 ± 3,91	
Живые клетки, %	Me (lq...uq)	35 (15...59,3)	38,7 (14...61)	23,50 (18,25...27,75)	p = 0,042 p ₁₋₂ = 0,899 p ₁₋₃ = 0,095 p ₂₋₃ < 0,001
	M ± m	37,30 ± 4,98	38,70 ± 4,15	23,03 ± 1,54	
Мертвые клетки, %	Me (lq...uq)	22 (6...30)	15 (6...36)	30 (24...33,75)	0,074
	M ± m	20,75 ± 3,21	21,62 ± 2,91	28,28 ± 1,78	
Нейтрофильные внеклеточные ловушки, %	Me (lq...uq)	17 (8...30)	6 (4...12)	4,5 (2,25...8,75)	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,222
	M ± m	19,57 ± 2,53	10,54 ± 1,92	6,2 ± 1,16	
Апоптоз, %	Me (lq...uq)	19 (13...30)	27 (13...44)	43,50 (34,75...47,75)	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,155 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,004
	M ± m	22,39 ± 2,74	29,14 ± 2,74	42,50 ± 1,99	

Примечание. НСТ — тест восстановления нитросинего тетразоля.

с ИЦН по числу живых нейтрофилов в цервикальной слизи не было. При этом у пациенток из группы сравнения число живых клеток оказалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Аналогичные вычисления произведены для исследуемых цитокинов (табл. 2). Уровни МІР1β и НМГВ1 у женщин 1-й группы статистически значимо отличались от таковых у участниц 2-й и 3-й групп. При этом установлено, что уровень ММР8 в группах с ИЦН статистически значимо выше, чем в контрольной группе. При введении поправки Бонферрони значимость различий сохранялась.

Далее была определена прогностическая ценность показателей лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и НВЛ, уровней МІР1β, НМГВ1 в цервикальной слизи для оценки риска преждевременных родов у женщин с ИЦН (табл. 3).

С целью установления количественных критериев для интерпретации данного теста нами построена характеристическая кривая (receiver-operator curve, ROC). На рисунке показаны ROC-кривые для значений лизосомальной активности, количества лейкоцитов и НВЛ, содержания МІР1β и НМГВ1 в цервикальной слизи.

Для всех рассматриваемых показателей нами выбраны точки разделения с максимальными показателями чувствительности и специфичности. При поиске точки разделения ориентир был установлен на показатель специфичности теста — специфичность более 70% указывает на возможность использования его в клинической практике (табл. 4).

Выбранные прогностические показатели лизосомальной активности, количества нейтрофилов, НВЛ, МІР1β и НМГВ1 в цервикальной слизи сопоставлены с диапазоном значений данных маркеров в контрольной группе (табл. 5).

Таблица 2. Уровни макрофагального белка воспаления 1β (МІР-1β), ВОХ1-белка группы протеинов высокой мобильности (НМГВ1) и матричной металлопротеиназы 8 (ММР8) в цервикальной слизи у обследованных беременных женщин

Table 2. Levels of macrophage inflammatory protein 1β (MIP-1β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) and matrix metalloproteinase 8 (MMP8) in cervical mucus of examined pregnant women

Показатель		Основная группа ₁	Группа сравнения ₁	Контрольная группа ₃	Р
ММР8, нг/мл	Me (lq...uq)	40,13 (26,77...45,24)	34,97 (23,66...40,33)	13,09 (0,64...15,90)	p < 0,001 p ₁₋₂ = 0,097
	M ± m	36,77 ± 2,14	33,29 ± 1,51	9,87 ± 1,65	p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ < 0,001
МІР1β, пг/мл	Me (lq...uq)	22,13 (13,58...29,62)	7,15 (2,71...15,97)	6,42 (4,05...7,73)	p < 0,001 p₁₋₂ = 0,002
	M ± m	22,84 ± 3,44	12,00 ± 2,14	5,83 ± 0,51	p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ < 0,363
НМГВ1, нг/мл	Me (lq...uq)	22,26 (10,76...63,68)	4,15 (2,15...8,08)	4,82 (3,12...6,12)	p < 0,001 p₁₋₂ < 0,001
	M ± m	33,44 ± 5,70	6,65 ± 1,47	4,62 ± 0,44	p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ = 0,916

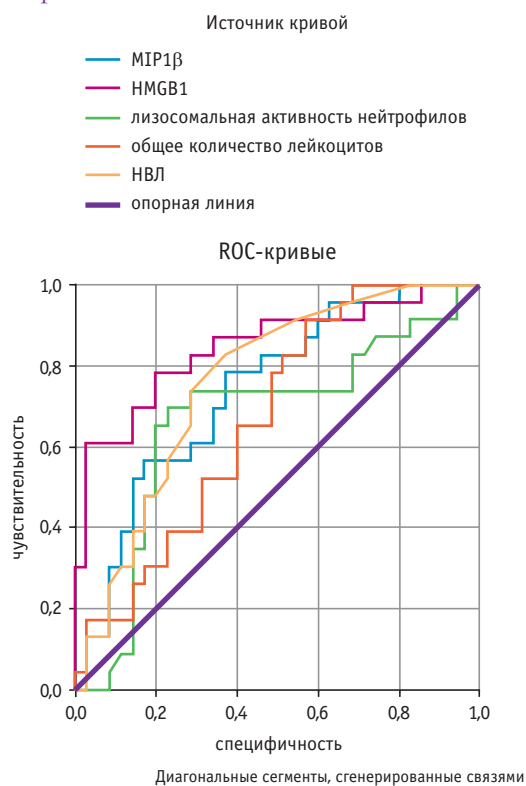
Таблица 3. Прогностическая ценность показателей лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1β (МІР-1β), ВОХ1-белка группы протеинов высокой мобильности (НМГВ1) в цервикальной слизи для определения риска преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

Table 3. Prognostic value of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1β (MIP-1β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus for identification of a risk of premature labour in women with cervical incompetence

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка площади под кривой	Р
Лизосомальная активность нейтрофилов	0,666	0,077	0,034
Общее количество лейкоцитов	0,670	0,070	0,030
НВЛ	0,759	0,063	0,001
МІР1β	0,739	0,065	0,002
НМГВ1	0,846	0,055	< 0,001

Рис. ROC-кривые прогностической ценности лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1 β (MIP-1 β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) в цервикальной слизи в отношении преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

Fig. ROC-curves of prognostic value of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus as regards premature labour in women with cervical incompetence



ОБСУЖДЕНИЕ

Установленный критический уровень лизосомальной активности нейтрофилов в цервикальной слизи для диагностики риска преждевременных родов у пациенток с ИЦН находился за пределами интерквартильного диапазона, но оставался в пределах установленных референсных значений (доверительный интервал: 2,5–97,5%) у женщин с нормальной беременностью без ИЦН, что несколько снижает его диагностическую значимость. Критические показатели общего количества нейтрофилов, НВЛ, MIP1 β и HMGB1 в цервикальной слизи выходили за пределы как интерквартильного диапазона, так и доверительного интервала (2,5–97,5%) при физиологической беременности. Однако площадь под кривой > 0,7 была только у значений НВЛ, MIP1 β и HMGB1, что подтверждает высокую специфичность данных маркеров как предикторов преждевременных родов у женщин с ИЦН. При этом установлено, что HMGB1 имеет самые высокие

Таблица 4. Чувствительность и специфичность лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1 β (MIP-1 β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) в цервикальной слизи для прогноза преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности

Table 4. Sensitivity and specificity of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in cervical mucus for forecasting premature labour in women with cervical incompetence

Показатель	Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е.	> 136,5	65,2	80
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	> 31,7	30,4	80
НВЛ, %	> 18,0	47,8	80
MIP1 β , пг/мл	> 13,5	78,3	62,9
HMGB1, нг/мл	> 10,0	78,3	80

Таблица 5. Диапазон значений лизосомальной активности нейтрофилов, количества лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), макрофагального белка воспаления 1 β (MIP-1 β), BOX1-белка группы протеинов высокой мобильности (HMGB1) у женщин с нормальной беременностью без истмико-цервикальной недостаточности

Table 5. Range of values of lysosomal activity of neutrophils, WBC count and neutrophil extracellular traps, macrophage inflammatory protein 1 β (MIP-1 β), BOX1-protein from high-mobility protein group (HMGB1) in women with normal pregnancy without cervical incompetence

Показатель	Критерий	Диапазон	
		25–75%	2,5–97,5%
Лизосомальная активность нейтрофилов, у. е.	> 136,5	10,25–136	3–198
Общее количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	> 31,7	5,5–12,4	2,3–30,9
НВЛ, %	> 18,0	2,25–8,75	0–16
MIP1 β , пг/мл	> 13,5	4,1–7,7	0,2–9,2
HMGB1, нг/мл	> 10,0	3,1–6,1	1,3–8,5

показатели чувствительности и специфичности — 78,3 и 80% соответственно. Таким образом, по данным нашего исследования, HMGB1 является самым высокочувствительным и специфичным предиктором преждевременных родов при ИЦН.

Согласно исследованию R. Romero и соавт. (2014), уровень HMGB1 выше 8,55 нг/мл в амниотической жидкости — это прогностический маркер наступления преждевременных родов в течение 3–8 дней [20]. По данным, полученным в ходе нашего исследования, можно сделать вывод, что при преждевременных родах концентрация данного алармина практически одинакова в околоплодных водах и цервикальной жидкости.

Известно также, что нет существенной разницы в концентрациях HMGB1 в амниотической жидкости у пациенток с преждевременными и своевременными родами без интраамниального воспаления. Это доказывает, что HMGB1 не участвует в самом механизме родов, в том числе преждевременных родов другой этиологии, не связанной с воспалением [11, 13, 20, 21]. Следовательно, повышение уровня

HMGB1 в цервикальной слизи не только позволяет прогнозировать преждевременные роды у беременных с ИЦН, но и указывает на наличие интраамниального воспаления, что может значимо влиять на лечебную тактику у таких пациенток и исход беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что количество НВЛ > 18%, уровни MIP1β > 13,5 пг/мл и HMGB1 > 10 нг/мл в цервикальной слизи могут рассматриваться как предикторы наступления преждевременных родов у женщин с ИЦН. При этом алармин HMGB1 — самый высокочувствительный и специфичный прогностический маркер. Практическая значимость проведенного исследования заключается в усовершенствовании методов прогнозирования преждевременных родов при ИЦН. Предложенный новый подход к нему является неинвазивным и может быть применен в рутинной клинической практике врачей акушеров-гинекологов.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Долгушина В.Ф. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Алиханова Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Курносенко И.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Асташкина М.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Смольникова Л.А. — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dolgushina, V.F. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Alikhanova, E.S. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Kurnosenko, I.V. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Astashkina, M.V. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing; Smolnikova, L.A. — data analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
The authors declare no external funding.

Этический комитет и информированное согласие / Ethics committee and informed consent

Исследование соответствовало международным этическим нормам и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

The study met the global ethics standards and was approved by the Ethics Committee at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients have signed their informed consents.

Об авторах / About the authors

Долгушина Валентина Фёдоровна / Dolgushina, V.F. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 5319-7911. <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>. E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

Алиханова Евгения Сергеевна / Alikhanova, E.S. — к. м. н., врач акушер-гинеколог ООО «Клиника «НаПоправку». 197082, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. Муниципальный Округ № 65, Богатырский пр-т, д. 59, кор. 3, литера А, помещение 8Н, офис 101. eLIBRARY.RU SPIN: 4080-6248. <https://orcid.org/0000-0002-8814-1478>. E-mail: alikhanova_evgeniia@mail.ru

Курносенко Илона Владимировна / Kurnosenko, I.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 6401-8269. <https://orcid.org/0000-0003-2309-2983>. E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

Асташкина Марина Владимировна / Astashkina, M.V. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 2143-1974. <https://orcid.org/0000-0003-4756-4500>. E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

Смольникова Лидия Александровна / Smolnikova, L.A. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 3494-2780. <https://orcid.org/0009-0004-7295-2227>. E-mail: lidiasmolnikova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агрус К.Р., Пасман Н.М., Степанова А.А., Каткова Н.С. и др. Оценка эффективности современных методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020;2:16–20. Agruts K.R., Pasman N.M., Stepanova A.A., Katkova N.S. et al. Evaluation of the effectiveness of modern correction methods cervical insufficiency. Scientific Review. Medical Sciences. 2020;2:16–20. (in Russian). DOI: 10.17513/srms.1091
2. Борщевая А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. Медицинский вестник Юга России. 2020;11(1):34–40. Borshcheva A.A., Pertseva G.M., Alekseeva N.A. Isthmic-cervical insufficiency in the structure of the reasons for mortaring of pregnancy. Medical Herald of the South of Russia. 2020;11(1):34–40. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40
3. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. Гормональные и иммунологические особенности пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(2):38–44. Beglov D.E., Artyuk N.V., Novikova O.N. Hormonal and immunological features of women with cervical insufficiency. Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7(2):38–44. (in Russian). DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-38-44
4. Eleje G.U., Eke A.C., Ikechibelu J.I., Ezebialu I.U. et al. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies. Cochrane Database Syst. Rev. 2020;9(9):CD012871. DOI: 10.1002/14651858.CD012871.pub2
5. Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A., Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. Cochrane Database Syst. Rev. 2022;12(12):CD014508. DOI: 10.1002/14651858.CD014508
6. Park J.Y., Oh K.J., Lee S., Kim N.K. et al. A new quantification system for assessing the degree of acute cervical insufficiency based on physical and sonographic examination. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021;256:372–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.039
7. Sneider K., Christiansen O.B., Sundtoft I.B., Langhoff-Roos J. Recurrence rates after abdominal and vaginal cerclages in women with cervical insufficiency: a validated cohort study. Arch. Gynecol. Obstet. 2017;295(4):859–66. DOI: 10.1007/s00404-017-4315-y
8. Lavie M., Shamir-Kaholi N., Lavie I., Doyev R. et al. Outcomes of ultrasound and physical-exam based cerclage: assessment of risk factors and the role of adjunctive progesterone in preventing preterm birth—a retrospective cohort study. Arch. Gynecol. Obstet. 2020;301(4):981–6. DOI: 10.1007/s00404-020-05482-w
9. Chatzakis C., Efthymiou A., Sotiriadis A., Makrydimas G. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: a meta-analysis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020;99(11):1444–57. DOI: 10.1111/aogs.13968
10. Yoon B.H., Romero R., Oh K.J., Kim H.J. et al. Intraamniotic infection/inflammation in threatened midtrimester miscarriage, cervical insufficiency, and preterm labor without cervical changes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2023;228(4):480–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.12.312
11. Negishi Y., Shima Y., Kato M., Ichikawa T. et al. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity. J. Reprod. Immunol. 2022;154:103748. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103748
12. Romero R., Gomez-Lopez N., Winters A.D., Jung E. et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion — a molecular microbiological study. J. Perinat. Med. 2019;47(9):915–31. DOI: 10.1515/jpm-2019-0297
13. Gomez-Lopez N., Galaz J., Miller D., Farias-Jofre M. et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. Reproduction. 2022;164(2):R11–45. DOI: 10.1530/REP-22-0046
14. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2015;28(11):1343–59. DOI: 10.3109/14767058.2014.954243
15. Manning R., James C.P., Smith M.C., Innes B.A. et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. Sci. Rep. 2019;9(1):11246. DOI: 10.1038/s41598-019-47756-7
16. Lee S.M., Park K.H., Jung E.Y., Cho S.H. et al. Prediction of spontaneous preterm birth in women with cervical insufficiency: Comprehensive analysis of multiple proteins in amniotic fluid. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016;42(7):776–83. DOI: 10.1111/jog.12976
17. Kim H.J., Park K.H., Kim Y.M., Joo E. et al. A protein microarray analysis of amniotic fluid proteins for the prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm premature rupture of membranes at 23 to 30 weeks of gestation. PLoS One. 2020;15(12):e0244720. DOI: 10.1371/journal.pone.0244720
18. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Chaemsaitong P. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. Am. J. Reprod. Immunol. 2014;71(4):330–58. DOI: 10.1111/aji.12189
19. Para R., Romero R., Miller D., Panaitescu B. et al. Human β -defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabor rupture of membranes. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2020;33(24):4117–32. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597047
20. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., Korzeniewski S.J. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am. J. Reprod. Immunol. 2014;72(5):458–74. DOI: 10.1111/aji.12296
21. Radnaa E., Richardson L.S., Sheller-Miller S., Baljinnnyam T. et al. Extracellular vesicle mediated fetomaternal HMGB1 signaling induces preterm birth. Lab. Chip. 2021;21(10):1956–73. DOI: 10.1039/d0lc01323d

Поступила / Received: 19.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 26.02.2024

Поддержка грудного вскармливания в акушерских стационарах

Л.В. Абольян¹✉, О.Д. Руднева^{2,3}, А.А. Маркова⁴, А.С. Аникеев²

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Н.Э. Баумана № 29» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить результаты внедрения современных организационных принципов поддержки грудного вскармливания (ГВ) в практику акушерских стационаров Москвы.

Дизайн. Обсервационное когортное исследование.

Материалы и методы. Исследование осуществлено на базе двух акушерских стационаров Москвы. С помощью разработанной нами анкеты был проведен анонимный опрос родильниц на момент выписки. Всего опрошено 614 родильниц в период с октября 2020 г. по июль 2021 г.

Результаты. В целом практика поддержки ГВ в исследуемых акушерских стационарах соответствует критериям, рекомендованным ВОЗ для мониторинга основных клинических практик, связанных с внедрением «Десяти шагов». Уровень исключительно ГВ на момент выписки из стационара составил 83,9%. Большинство родильниц (90,9%) были удовлетворены оказанной им помощью по ГВ. Они высоко оценили работу специально обученных консультантов по лактации. Тем не менее были выявлены и недостатки в реализуемой практике поддержки ГВ.

Заключение. Внедрение современной практики поддержки ГВ в акушерских стационарах способствует повышению уровня ГВ среди родильниц, включая исключительно ГВ с рождения. Для достижения устойчивости этой практики необходима поддержка администрации, подготовка медицинских кадров, включая консультантов по лактации, и организация внутреннего мониторинга.

Ключевые слова: грудное вскармливание, акушерские стационары, «Десять шагов успешного грудного вскармливания».

Для цитирования: Абольян Л.В., Руднева О.Д., Маркова А.А., Аникеев А.С. Поддержка грудного вскармливания в акушерских стационарах. Доктор.Ру. 2024;23(2):19–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-19-26

Breastfeeding Support in Maternity Hospitals

L.V. Abolyan¹✉, O.D. Rudneva^{2,3}, A.A. Markova⁴, A.S. Anikeev²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

² People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6 Mikluho-Maklaya Str., Moscow, Russian Federation 117198

³ N.E. Bauman Moscow City Clinical Hospital N 29, 2 Hospital Square, Moscow, Russian Federation 111020

⁴ A.K. Eramishantsev Moscow City Clinical Hospital, 15 Lenskaya Str., Moscow, Russian Federation 129327

ABSTRACT

Aim. To evaluate the implementation of the modern breastfeeding support principles into the practice of the maternity hospitals in Moscow.

Design. Observational cohort study.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of two maternity hospitals in Moscow. With the help of a questionnaire specially developed by us, an anonymous survey of maternity patients was conducted at the time of discharge. A total of 614 mothers were interviewed from October 2020 to July 2021.

Results. In general, the clinical practice of breastfeeding support in the maternity hospitals has demonstrated its stability and compliance with the criteria recommended by WHO for monitoring the main clinical practices. The rate of exclusive breastfeeding at the time of discharge from the hospital was 83.9%. The majority of mothers were satisfied with the breastfeeding support provided to them (90.9%). Mothers highly appreciated the work of lactation consultants introduced into the staffing of hospitals. Nevertheless, shortcomings were also identified in the implemented practice of breastfeeding support that requires improvement.

Conclusion. The introduction of modern practice of breastfeeding support in maternity hospitals contributes to an increase in the level of breastfeeding among maternity hospitals, including exclusively breastfeeding from birth. To achieve the sustainability of this practice, it is necessary administration support, training of the medical staff, including lactation consultants, and monitoring of the breastfeeding practice.

Keywords: breastfeeding, maternity hospitals, "Ten steps of breastfeeding support".

For citation: Abolyan L.V., Rudneva O.D., Markova A.A., Anikeev A.S. Breastfeeding support in maternity hospitals. Doctor.Ru. 2024;23(2):19–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-19-26

ВВЕДЕНИЕ

В Глобальной стратегии по кормлению детей грудного и раннего возраста Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечено, что «грудное вскармливание является

наилучшим способом предоставления идеального питания для здорового роста и развития детей грудного возраста; оно также является составной частью репродуктивного процесса с важными последствиями для здоровья» [1].

✉ Абольян Любовь Викторовна / Abolyan, L.V. — E-mail: labolyan@mail.ru

Сектор здравоохранения играет ведущую роль в охране и поддержке грудного вскармливания (ГВ). В 2021 г. исполнилось 30 лет международной Инициативе по созданию в больницах благоприятных условий для ГВ — Baby-Friendly Hospital Initiative (Инициатива). В основе Инициативы лежат «Десять шагов успешного грудного вскармливания» («Десять шагов»):

I. Важнейшие процедуры управления для защиты, содействия и поддержки ГВ

Шаг 1a: соблюдать в полном объеме Международный свод правил сбыта заменителей грудного молока и соответствующие резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения (Свод правил).

Шаг 1b: иметь зафиксированную в письменном виде политику в отношении кормления детей грудного возраста и регулярно доводить ее до сведения медицинского персонала и родителей.

Шаг 1c: создать системы постоянного мониторинга и управления данными.

Шаг 2: обеспечить, чтобы персонал обладал достаточными знаниями, компетенциями и навыками для того, чтобы надлежащим образом поддерживать ГВ.

II. Основные клинические практики

Шаг 3: обсуждать с беременными женщинами и их семьями важное значение и методы ГВ.

Шаг 4: следует поощрять как можно более ранний и непрерывный контакт матери и ребенка «кожа к коже» после родов и помогать матерям начинать ГВ как можно раньше после родов.

Шаг 5: матерям следует предоставлять практическую поддержку, чтобы они могли начать и продолжать ГВ и научились преодолевать обычные связанные с этим практические трудности.

Шаг 6: не давать новорожденным, получающим ГВ, никакого питания или питья, кроме грудного молока, за исключением случаев медицинских показаний.

Шаг 7: давать матерям возможность оставаться вместе со своими грудными детьми и совместно пребывать в одной палате днем и ночью.

Шаг 8: матерям следует оказывать поддержку и обучать их распознавать сигналы и реакции их ребенка в том, что касается потребностей в кормлении, и реагировать на эти сигналы.

Шаг 9: консультировать матерей в отношении использования бутылочек и сосок для кормления, пустышек, а также связанных с этим рисков.

Шаг 10: обеспечить координацию выписки с тем, чтобы родители и их дети своевременно получали доступ к постоянной поддержке и надлежащему уходу.

Среди «Десяти шагов» выделяют организационные мероприятия, требующие административной поддержки, и клинические процедуры, выполнение которых зависит от профессиональных компетенций медицинского персонала. Среди организационных мероприятий особое внимание уделяется «созданию системы постоянного мониторинга и управления данными» [2].

Учитывая многолетний положительный опыт внедрения «Десяти шагов» в практику акушерских стационаров, поддержка ГВ рассматривается как неотъемлемая часть медицинской помощи матери и новорожденному в современном здравоохранении. Вопросы организации ГВ включены в разработанные ВОЗ «Стандарты улучшения качества помощи матерям и новорожденным в медицинских организациях» [3].

Цель работы: оценить результаты внедрения современных организационных принципов охраны и поддержки ГВ,

основанные на «Десяти шагах успешного грудного вскармливания», в практику акушерских стационаров г. Москвы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе родильных отделений ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева и ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы — акушерских стационаров II и IIIA уровней с общим числом родов в год более 6000 и 11 000 соответственно. В обоих родильных отделениях организована и функционирует служба поддержки ГВ.

Оценка деятельности акушерского стационара по вопросам ГВ проводилась на основе опроса родильниц с помощью специально разработанной нами анкеты. Анкета содержала 40 вопросов, объединенных в 4 блока: общие сведения о родильнице; отношение к ГВ; оценка практики родильного дома по поддержке ГВ; оценка удовлетворенности медицинской помощью по ГВ. Опрос проводился анонимно. Сбор анкет осуществляли с октября 2020 г. по июль 2021 г. Всего опрошено 614 родильниц на момент выписки из акушерского стационара.

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка данных была выполнена в программе SPSS.22. Использовали методы описательной и аналитической статистики, определяли средние значения и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении значений признака и медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_1 - Q_3$) при ассиметричном распределении, а также относительные величины — распространенность и структуру изучаемых признаков. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова — Смирнова. Для оценки достоверности различий абсолютных величин использовали t-тест Стьюдента и U-тест Манна — Уитни, для относительных величин — тест χ^2 . Коэффициенты корреляции между результативными и факторными признаками, определяющими отношение матерей к ГВ и длительность кормления грудью, вычисляли по методу ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медико-социальная характеристика родильниц представлена следующими основными показателями: средний возраст $31,2 \pm 5,9$ года; большинство из них замужем (77,1%); около половины (46,8%) рожали впервые; более половины матерей (61,9%) имели высшее образование (табл. 1).

Общие сведения о родах и новорожденных

Независимо от уровня стационара на долю операций кесарева сечения приходилось 26,3% общего числа родов. Практически все дети были доношенными (98,5%) с нормальной массой тела (97,5%). Средняя длительность нахождения родильницы в стационаре составляла $3,5 \pm 0,89$ сут (3–12 сут).

Отношение родильниц к грудному вскармливанию

Около половины опрошенных матерей имели опыт кормления грудью предыдущих детей (45,6%) и учитывали при выборе родильного дома реализуемую в них практику охраны и поддержки ГВ (46,4%). Большинство матерей считали ГВ необходимым для здоровья, роста и развития своего ребенка (86,9%) и планировали кормить грудью до 1 года (51,6%)

Таблица 1. Медико-социальные характеристики и отношение рожениц к грудному вскармливанию (ГВ)
Table 1. Mothers' medical and social characteristics and their attitude to breastfeeding

Изучаемые показатели	ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (n = 265)	ГБУЗ ГКБ им. Н.Э. Баумана (n = 349)	Оба родильных дома (n = 654)
<i>Медико-социальные характеристики</i>			
Возраст (число полных лет), M ± σ (min-max)	31,2 ± 6,2 (20-47)	31,2 ± 5,6 (18-46)	31,2 ± 5,9 (18-47)
Семейное положение, %: • замужем; • разведена; • не замужем; • другое	73,6 0,7 25,3 0,4	79,8 1,4 16,8 2,0	77,1 1,1 20,5 1,3
Общее число рожденных матерью детей, %: • 1; • 2; • 3; • 4 и более	46,8 32,4 17,8 3,0	46,8 34,4 13,9 4,9	46,8 33,6 15,5 4,1
Образование, %: • неполное среднее; • среднее; • среднее специальное; • неоконченное высшее; • высшее	3,0 25,4 11,8 5,3 54,5	1,1 12,1 12,4 6,9 67,5	2,0 17,8 12,1 6,2 61,9
<i>Отношение к ГВ</i>			
Выбор родильного дома зависел от внедрения практики поддержки ГВ, %: • да; • нет; • не знала о практике ГВ	39,1 26,0 34,9	52,0 16,6 31,4	46,4 20,8 32,8
Отношение к ГВ, %: • считаю ГВ необходимым для младенца; • вид вскармливания не имеет принципиального значения; • искусственные смеси могут заменить ГВ	83,7 15,9 0,4	89,3 10,1 0,6	86,9 12,6 0,5
Планируемая длительность кормления грудью, %: • до 1 года; • до 2 лет и более; • другое (пока будет грудное молоко, по совету врача)	50,0 41,6 8,4	52,9 27,7 19,4	51,6 33,7 14,7
Планируемая длительность кормления только грудным молоком, %: • до 4 мес; • до 5 мес; • до 6 мес; • другое	11,1 15,7 65,5 7,7	12,4 13,6 61,6 12,4	11,9 14,5 63,3 10,3
Наличие опыта кормления грудью предыдущих детей, %: • да; • нет	47,3 52,7	44,3 55,7	45,6 54,4
Максимальная длительность кормления грудью предыдущих детей, мес, Me (Q ₁ ; Q ₃)	15,0 (10,0; 20,0)	13,0 (7,0; 20,0)	13,0 (8,5; 20,0)

и более. Значительная часть матерей были информированы о рекомендуемой ВОЗ длительности кормления только грудным молоком (исключительно ГВ) до 6 мес и планировали придерживаться этой рекомендации (63,3%).

Медиана максимальной длительности ГВ предыдущих детей составляла 13,0 мес (Q₁-Q₃: 8,5-20,0).

За последние сутки перед выпиской из родильного дома большинство матерей кормили своих детей исключительно

грудным молоком (83,6%), докорм молочной смесью получали 14,5% младенцев (по письменному назначению врача, зафиксированному в истории развития новорожденного), в единичных случаях младенцев допаивали

водой (1,0%) или переводили на искусственное вскармливание (0,8%) (табл. 2). Достоверные различия в характере вскармливания младенцев в двух акушерских стационарах не выявлены ($p < 0,05$).

Таблица 2. Оценка родильницами практики внедрения «Десяти шагов» в акушерских стационарах
Table 2. Mothers' assessment of the "Ten Steps" implementing in maternity hospitals

Исследуемые показатели	ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (n = 265)	ГБУЗ ГКБ им. Н.Э. Баумана (n = 349)	Оба родильных дома (n = 654)
<i>Оценка выполнения «Десяти шагов»</i>			
Шаг 3. Подготовка беременных по вопросам грудного вскармливания (ГВ) на базе родильного дома, %: • да; • нет	28,5 71,5	17,1 82,9	22,0 78,0
Шаг 4. Прикладывание младенца к груди в родильном зале, %: • да; • нет	90,5 9,5	92,0 8,0	91,3 8,7
Шаг 5. Практическая помощь по вопросам ГВ, %: • да, по основным вопросам; • да, по отдельным вопросам; • нет	75,4 20,7 3,9	68,1 18,1 13,8	71,2 19,2 9,6
Шаг 6. Характер вскармливания за последние сутки перед выпиской, %: • только грудное молоко; • грудное молоко и допаивание водой; • грудное молоко и молочная смесь; • молочная смесь	83,9 1,2 14,9 0	83,4 0,9 14,3 1,4	83,6 1,0 14,6 0,8
Шаг 7. Совместное пребывание матери и ребенка в одной палате 24 ч в сутки, %: • да; • нет	85,3 14,7	92,1 7,9	89,1 10,9
Возможность посещать ребенка и ухаживать за ним в отделениях патологии новорожденных и реанимации, %: • да; • нет	50,0 50,0	70,4 29,6	55,9 44,1
Сцеживание грудного молока в случае разделения матери и ребенка, %: • да; • нет	69,2 30,8	100,0 0	87,7 22,3
Шаг 9. Использование пустышек в родильном доме, %: • да; • иногда; • нет	6,9 26,3 66,8	7,6 17,5 74,9	7,3 21,3 71,4
Матери знают об опасности использования сосок и пустышек для установления лактации, %: • да; • нет; • не задумывалась	41,7 17,8 40,5	57,4 18,0 24,6	50,7 17,9 31,4
Шаг 10. Помощь родильного дома по вопросам ГВ после выписки, %: • да, организована служба поддержки ГВ; • нет; • не знаю	84,2 3,4 12,4	53,1 7,0 39,9	66,4 5,5 28,1

Исследуемые показатели	ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева (n = 265)	ГБУЗ ГКБ им. Н.Э. Баумана (n = 349)	Оба родильных дома (n = 654)
<i>Оценка удовлетворенности медицинской помощью по ГВ</i>			
Профессионализм медицинского персонала, %: • низкий; • затрудняюсь с оценкой; • высокий	0 4,6 95,4	0,6 16,4 83,0	0,5 11,0 88,5
Внимание и чуткость медицинского персонала, %: • безразличны; • затрудняюсь с оценкой; • внимательны	0 1,5 98,5	1,2 10,1 88,7	0,9 6,1 93,0
Удовлетворенность родильниц помощью по вопросам ГВ, %: • не удовлетворена; • затрудняюсь с оценкой; • удовлетворена	0 2,7 97,3	2,6 11,3 86,1	1,5 7,6 90,9
Рекомендовала бы родильный дом своим друзьям и знакомым, %: • да; • нет; • затрудняюсь с ответом	95,9 0,5 3,6	94,2 0,9 4,9	94,8 0,7 4,5

Факторы, влияющие на длительность грудного вскармливания предыдущих детей и характер вскармливания младенца на момент выписки из акушерского стационара

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что длительность ГВ была больше в полных семьях, среди матерей более старшего возраста, которые имели несколько детей, положительно относились к естественному вскармливанию и планировали долго кормить своих детей грудью. Кроме того, было выявлено, что на показатель исключительно ГВ перед выпиской положительное влияние оказывали такие факторы, как желание женщины кормить грудью, антенатальная подготовка к кормлению грудью, роды через естественные родовые пути, прикладывание новорожденного к груди в первый час после родов и длительность раннего прикладывания к груди в родильном зале, а также предыдущий положительный опыт кормления грудью.

Соответствие практики поддержки грудного вскармливания в акушерском стационаре «Десяти шагам» (табл. 2).

Шаг 3. Проходили подготовку по вопросам ГВ во время беременности лишь 22,0% родильниц.

Шаг 4. Большинство новорожденных были приложены к груди матери в родильном зале (91,3%), при этом более половины родильниц (56,4%) ответили, что длительность нахождения младенца в контакте «кожа к коже» составляла не менее 30 мин. Достоверных различий в длительности нахождения младенцев у груди матери в обоих родильных домах не выявлено ($p < 0,05$).

Шаг 5. Большинство родильниц были проинформированы о технике ГВ и владели навыками кормления грудью (71,2%). Не выявлено существенных различий в числе женщин, испытывающих трудности с ГВ, в обоих родильных домах (36,9%). Основными трудностями, которые испытывали женщины при кормлении грудью, были жалобы на то, что «ребенок не брал грудь» (25,2%), «плоский или втяну-

тый сосок» (23,9%), «трещины сосков» (19,2%), «мало молока» (18,6%) и «нагрубание груди» (13,1%).

Шаг 6. Высокий показатель исключительно ГВ в последние сутки перед выпиской из акушерского стационара (83,6%) в значительной степени был обусловлен ранним началом ГВ в родильном зале и послеродовой палате после перевода из родильного зала. Однако в 20,7% случаев время начала ГВ в послеродовой палате составляло 7–24 ч после родов и в 4,4% было более 24 ч.

Выполнение шагов 7 (совместное пребывание матери и ребенка в одной палате 24 ч в сутки), 8 (кормление грудью по требованию младенца) и 9 (отказ от использования бутылки с соской и пустышек) также способствуют кормлению младенца исключительно грудным молоком.

Шаг 7. Большинство родильниц находились в одной палате со своими детьми (89,1%). В случае разделения матери и младенца по медицинским показаниям более половины из числа опрошенных матерей могли посещать своих детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии (55,9%). Сцеживали грудное молоко для своих больных или недоношенных младенцев большинство матерей (87,7%). Доля женщин, сцеживающих грудное молоко, достоверно отличалась в 2 акушерских стационарах (69,2% против 100,0%; $p = 0,001$).

Шаг 8. Все матери на совместном пребывании со своим младенцем осуществляли кормление по требованию младенца или при появлении у них первых признаков голода.

Шаг 9. Большинство родильниц не использовали пустышки (71,4%), а также соски и бутылки для докармливания/допаивания своих младенцев (87,7%). Однако лишь половина респондентов знали об опасности использования сосок и пустышек для становления лактации (50,7%).

Шаг 10. В обоих родильных домах организована служба поддержки ГВ после выписки. Однако лишь 2/3 матерей были осведомлены о наличии такой службы (66,4%). Имели место достоверные различия в ответах матерей (84,2% против 53,2%; $p = 0,001$).

Удовлетворенность родильниц помощью по вопросам грудного вскармливания

Кроме медицинского персонала, который оказывает помощь матерям по вопросам ГВ в рамках своих должностных обязанностей, в акушерских стационарах были выделены отдельные ставки для консультантов по лактации — 1 ставка врача акушера-гинеколога и 2 ставки медицинской сестры. Выявлены достоверные различия в ответах родильниц по вопросу участия медицинского персонала в консультировании по ГВ. В ГКБ им. А.К. Ерамишанцева оказывали помощь матерям по вопросам ГВ, главным образом, консультанты по лактации (95,5%) и в меньшей степени другие медицинские работники — детские медицинские сестры (12,8%), неонатологи (34,0%), акушерки (12,1%) и акушеры-гинекологи (17,0%) (рис.). В ГКБ им. Н.Э. Баумана, кроме консультантов (73,1%), матери отметили существенную помощь со стороны медицинских сестер (53,7%) и акушерок (40,5%).

Родильницы обоих родильных домов высоко оценили профессионализм (88,5%), внимание и чуткость медицинского персонала при оказании помощи по ГВ (93,0%) и в целом были удовлетворены этой помощью (90,9%). Большинство матерей рекомендовали бы эти родильные дома своим друзьям и знакомым (94,7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что в целом клиническая практика в отношении поддержки ГВ в исследуемых акушерских стационарах г. Москвы, основанная на внедрении «Десяти шагов» в целом может быть оценена как положительная в соответствии с критериями, рекомендуемыми ВОЗ для мониторинга основных клинических практик на уровне медицинских организаций [4]. В количественном выражении эти критерии должны быть на уровне не менее 80%.

В этом отношении акушерским стационарам следует обратить внимание на следующие организационные моменты:

- дородовую подготовку беременных к ГВ, которая охватывала лишь 22,0% от общего числа опрошенных родильниц;

- включение ее в программы «Школы матерей»;
- контроль длительности нахождения младенца в контакте «кожа к коже» сразу после рождения (в 56,4% случаев она была менее 30 мин);
- больше внимания уделять обучению матерей правильному прикладыванию младенца к груди и технике кормления грудью;
- обеспечивать своевременное раннее начало кормления грудью в послеродовых палатах (25,1% матерей начинали кормить своих детей в послеродовой палате лишь через 7 ч и более после родов);
- санитарно-просветительную работу по отказу от использования пустышек, сосок и бутылоч (лишь около половины из числа опрошенных родильниц были информированы об опасности их использования для успешного начала лактации).

Создание условий для кормления грудным молоком и становления у матери лактации в случае рождения недоношенных и ослабленных младенцев, не способных к кормлению у груди матери, остается не до конца решенной проблемой в неонатологических отделениях. Для стимуляции лактации у матерей важно обеспечить возможность нахождения матери рядом с ее младенцем и раннее начало сцеживания грудного молока [5–9].

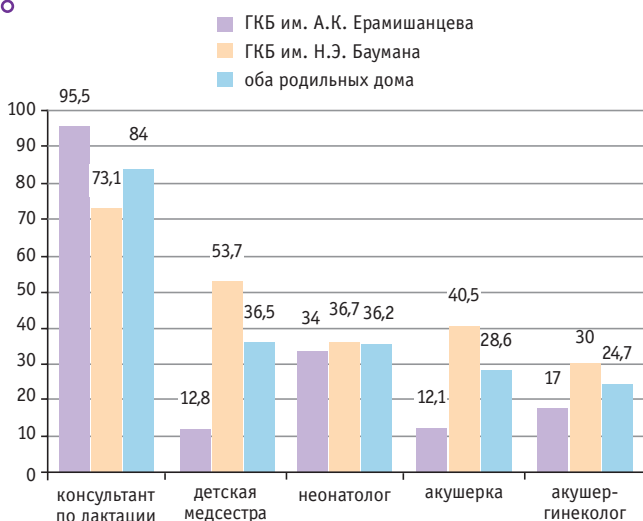
В обоих акушерских стационарах была организована служба поддержки ГВ после выписки, однако до 40% матерей не знали о существовании такой службы на момент выписки из родильного дома. Учитывая раннюю выписку из родильного дома, большое внимание следует уделять помощи матери в кормлении грудью в первые 2 нед после выписки, когда идет становление лактации. Именно в это время могут проявиться проблемы, связанные с нарушением техники кормления грудью (редкие кормления, ночные перерывы в кормлении грудью, неправильное прикладывание к груди, докармливание и допаивание младенцев и пр.).

Следует отметить высокий показатель исключительно ГВ на момент выписки из акушерских стационаров — 83,6%. Это зависело в значительной степени от реализуемой практики поддержки ГВ, основанной на «Десяти шагах» международной Инициативы по созданию в больницах благоприятных условий для ГВ. Немаловажное значение имело также отношение женщин к ГВ: большинство из них считали ГВ необходимым для здоровья, роста и развития ребенка (86,9%), и около половины (46,4%) учитывали при выборе родильного дома реализуемую практику поддержки ГВ.

Согласно «Десяти шагам» весь медицинский персонал должен проходить обучение по вопросам ГВ (Шаг 2), но в ряде случаев консультирование матерей требует много времени и глубоких знаний, поэтому создание службы поддержки ГВ и выделение специально обученных медицинских работников, ответственных за консультирование матерей по вопросам ГВ (консультантов по лактации), имело важное значение для поддержки кормящих матерей и становления лактации. Большинство родильниц (84%) отметили именно работу консультантов по лактации при возникновении трудностей с ГВ. Полученные результаты позволили подтвердить имеющиеся в зарубежной литературе данные об эффективности и целесообразности привлечения к оказанию базовой медицинской помощи беременным и родильницам специалистов по лактации. Консультирование матерей обеспечивает рост распространенности и длительности естественного вскармливания, включая исключительно ГВ с рождения [10–12].

Рис. Участие медицинского персонала в оказании помощи по грудному вскармливанию (на 100 опрошенных)

Fig. Participation of medical staff in the mothers' breastfeeding support (per 100 respondents)



Для подготовки медицинского персонала по вопросам ГВ и формирования у них необходимых компетенций могут быть использованы как более ранние обучающие материалы ВОЗ, переведенные на русский язык [13], так и обновленные материалы 2020 года, в том числе для оказания помощи по поддержке ГВ в неонатологических отделениях для недоношенных и больных новорожденных [14–16]. Вопросы охраны и поддержки ГВ должны быть интегрированы в учебные программы высшего и среднего медицинского образования на додипломном уровне, а также в программы повышения квалификации и непрерывного образования врачей и среднего медицинского персонала медицинских организаций родовспоможения и детства [17–20].

Родильницы высоко оценили осуществляемую в акушерских стационарах практику охраны и поддержки ГВ, отметили профессионализм медицинского персонала, его внимание

и чуткость, большинство из них остались удовлетворены оказанной им помощью и рекомендовали бы эти родильные дома своим друзьям и знакомым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, практика охраны и поддержки ГВ в акушерских стационарах, основанная на «Десяти шагах успешного кормления грудью», способствует повышению уровня грудного и исключительно ГВ среди родильниц. Для внедрения и достижения устойчивости этой практики необходимы поддержка администрации акушерского стационара, в том числе подготовка медицинских кадров и создание службы поддержки ГВ, включая консультантов по лактации, а также разработка и внедрение алгоритмов внутреннего контроля и мониторинга внедрения современных принципов охраны и поддержки ГВ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Абольян Л.В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Руднева О.Д., Маркова А.А. — сбор и обработка материала, написание текста; Анিকেев А.С. — сбор и обработка материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Abolyan, L.V. — research concept and design, statistical data processing, text writing, approval of the manuscript for publication; Rudneva, O.D., Markova, A.A. — collecting and processing material, writing text; Anikeev, A.S. — collecting and processing material.

Благодарности / Acknowledgement

Авторы выражают благодарность всем матерям, принявшим участие в исследовании, а также администрации и медицинскому персоналу ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», оказавшим содействие в проведении настоящего исследования. The authors express their gratitude to all the mothers who took part in the study, as well as to the administration and medical staff of the A.K. Yeramishantsev City Hospital and N.E. Bauman City Hospital who assisted in conducting this study.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим Комитетом ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 03-21 от 03.02.2021).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Sechenov University (protocol No. 03-21 of 03.02.2021).


Об авторах / About the authors

Абольян Любовь Викторовна / Abolyan, L.V. — д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5048-0170. <https://orcid.org/0000-0002-7644-8771>. E-mail: labolyan@mail.ru
Руднева Ольга Дмитриевна / Rudneva, O.D. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». 111020, Россия, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8068-0225. <https://orcid.org/0000-0002-1136-3347>. E-mail: o-roudneva@yandex.ru
Маркова Анастасия Александровна / Markova, A.A. — врач акушер-гинеколог родильного отделения ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ». 129327, Россия, г. Москва, ул. Ленская, д. 15. <https://orcid.org/0000-0002-0656-8698>. E-mail: amedmarkova@gmail.com
Аникеев Андрей Сергеевич / Anikeev, A.S. — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и курсом репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3020-0434. <https://orcid.org/0000-0002-4585-4646>. E-mail: keshafike@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста. Женева; 2003. 34 с. World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva; 2003. 34 p.
2. Всемирная организация здравоохранения. Защита, содействие и поддержка грудного вскармливания в медицинских учрежде-

ниях, обслуживающих матерей и новорожденных — пересмотренная Инициатива по созданию в больницах благоприятных условий для грудного вскармливания. Руководство по осуществлению, 2018 год. Женева; 2019. 78 p. World Health Organization. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: implementing the revised Baby-friendly Hospital Initiative 2018. Geneva; 2019. 64 p.

3. World Health Organization. *Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities*. Geneva; 2016. 73 p.
4. World Health Organization. *Appendix: Indicators for monitoring. Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative*. Geneva; 2018. 7 p.
5. Abolyan L.V., Haiek L.N., Pastbina I.M., Maastrup R. Compliance with the "Baby-Friendly Hospital Initiative for Neonatal Wards" in Russian hospitals. *J. Hum. Lact.* 2021;37(3):521–531. DOI: 10.1177/08903344211002754
6. Рюмина И.И., Нароган М.В., Орловская И.В. и др. Организация грудного вскармливания новорожденных в перинатальном центре (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2017;18(4):149–160. Ryumina I.I., Narogan M.V., Orlovskaya I.V. et al. Organization of breastfeeding of infants in perinatal center (clinical practice guidelines). *Neonatology: news, opinions, training*. 2017;18(4):149–160. (in Russian). DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00050
7. Пастбина И.М., Игнатова О.А., Меньшикова Л.И. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорожденных. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018;62(4):7. Pastbina I.M., Ignatova O.A., Menshikova L.I. Original context of exclusive breastfeeding of healthy newborns. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia*. 2018; 62(4):7. (in Russian). DOI: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-7
8. Абольян Л.В., Пастбина И.М., Полянская С.А., Монова А.Н. Современные подходы к оценке практики поддержки грудного вскармливания в неонатологических стационарах. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(4):5–13. Abolyan L.V., Pastbina I.M., Polyanskaya S.A., Monakhova A.A. Modern approaches to assessment of breastfeeding support practices in neonatal units. *Pediatric Nutrition*. 2019;17(4):5–13. (in Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2019-4-5-13
9. Лукоянова О.Л., Самсонова, Боровик Т.Э. и др. Оценка влияния функционирования банка грудного молока на распространенность исключительно грудного вскармливания в неонатальном стационаре: ретроспективное исследование. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(2):71–77. Lukoyanova O.L., Samsonova A.N., Borovik T.E. et al. Assessment of the impact of breast milk banking on the prevalence of exclusive breastfeeding in the neonatal hospital: a retrospective study. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2023;102(2):71–77. (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-71-77
10. Garner C.D., Ratcliff S.L., Thornburg L.L. et al. Discontinuity of breastfeeding care: "There's No Captain of the Ship". *Breastfeed Med.* 2016;11(1):32–39. DOI: 10.1089/bfm.2015.0142
11. Patel S., Patel Sh. The effectiveness of lactation consultants and lactation counselors on breastfeeding outcomes. *J. Hum. Lact.* 2016;32(3):530–541. DOI: 10.1177/0890334415618668
12. Boss M., Saxby N., Pritchard D. et al. Interventions supporting medical practitioners in the provision of lactation care: A systematic review and narrative analysis. *Matern. Child Nutr.* 2021;17(3):e13160. DOI: 10.1111/mcn.13160
13. Поощрение и поддержка грудного вскармливания в больницах, доброжелательных к ребенку: 20-часовой курс для персонала акушерских стационаров. М.; 2009. *Baby-friendly hospital initiative: revised, updated and expanded for integrated care. Section 3, Breastfeeding promotion and support in a baby-friendly hospital: a 20-hour course for maternity staff*. Moscow; 2009.
14. World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF). *Protecting, promoting and supporting breastfeeding: the Baby-friendly Hospital Initiative for small, sick and preterm newborns*. Geneva; 2020. 42 p.
15. World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF). *Competency verification toolkit: ensuring competency of direct care providers to implement the Baby-friendly Hospital Initiative*. Geneva; 2020. 29 p.
16. World Health Organization and the United Nations Children's Fund (UNICEF). *Baby-Baby-friendly Hospital Initiative training course for maternity staff: participant's manual*; 2020. 222 p.
17. Абольян Л.В., Мамедов Ад.А., Гараева А.С. и др. Грудное вскармливание — глобальная проблема общественного здоровья. Роль сектора здравоохранения в охране и поддержке грудного вскармливания. М.; 2022. 112 с. Abolyan L.V., Mamedov Ad.A., Garaeva A.S. et al. *Breastfeeding is a global public health issue. The role of the health sector in protecting and supporting breastfeeding*. Moscow; 2022. 112 p. (in Russian)
18. Радзинский В.Е. (ред.) *Руководство для акушерок фельдшерско-акушерского пункта*. М.; 2021. 496 с. Radzinskij V.E. (ed.) *Guidelines for midwives at a paramedic-midwife station*. Moscow; 2021. 496 p. (in Russian)
19. Радзинский В.Е. (ред.) *Акушерство: учебник*. М.; 2022. 912 с. Radzinskij V.E. (ed.) *Obstetrics: textbook*. Moscow; 2022. 912 p. (in Russian)
20. Пустотина О.А. (ред.) *Грудное вскармливание: учебное пособие*. СПб.; 2023. 372 с. Pustotina O.A. (ed.) *Breastfeeding: textbook*. Sankt-Petersburg; 2023. 372 p. (in Russian) 

Поступила / Received: 14.08.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.12.2023

Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации

Н.Ю. Поникарова¹ ✉, А.Ф. Арутюнян^{1,2}, Е.С. Шелепова¹, А.О. Годзоева¹, В.А. Маркина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Санкт-Петербурга»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Оценить роль плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF), васкуло-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) в патогенезе плацентарной адгезивно-инвазивной патологии (ПАИП).

Основные положения. sFlt-1 является ингибитором ангиогенного действия PlGF и VEGF. Ее концентрация в сыворотке крови пациенток с ПАИП была значимо ниже, чем у женщин с физиологической беременностью во всех исследованиях, представленных в данном обзоре. Только в двух исследованиях определены пороговые значения для сывороточных маркеров при ПАИП, но, по результатам метаанализа, они сильно различались. Несмотря на известную проангиогенную функцию VEGF и PlGF, значимая корреляция между их уровнями не найдена ни в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, ни в экспрессии на клетках хориона, децидуальной ткани и миометрия при аномальной инвазии плаценты.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение роли VEGF, PlGF и sFlt-1 в патогенезе ПАИП для поиска их пороговых уровней в крови и использования в качестве диагностических маркеров.

Ключевые слова: плацентарная адгезивно-инвазивная патология, предлежание плаценты, васкуло-эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1, рецепторы к васкуло-эндотелиальному фактору роста 1 и 2.

Для цитирования: Поникарова Н.Ю., Арутюнян А.Ф., Шелепова Е.С., Годзоева А.О., Маркина В.А. Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации. Доктор.Ру. 2024;23(2):27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-27-32

Angiogenic and Antiangiogenic Factors in the Genesis of Placental Abnormalities

N.Yu. Ponikarova¹ ✉, A.F. Arutiunian^{1,2}, E.S. Shelepova¹, A.O. Godzoeva¹, V.A. Markina¹

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratov Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197341

² Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saint-Petersburg; 27 Mechnikov Ave., Saint Petersburg, Russian Federation 195271

ABSTRACT

Aim. To evaluate the role of placenta growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) in the pathogenesis of placental adherent and invasive pathology (PAIP).

Key points. sFlt-1 is an inhibitor of the angiogenic action of PlGF and VEGF.

The concentration of sFlt-1 in the blood serum of patients with PAIP was significantly lower than in women with physiological pregnancy in all the studies presented in this review. Only two studies have determined thresholds for serum markers for PAIP, but according to the results of the meta-analysis, they had large differences. Despite the known proangiogenic function of VEGF and PlGF, a significant correlation between their levels was not found either in serum by enzyme immunoassay or in expression on chorionic cells, decidual tissue and myometrium in abnormal placental invasion.

Conclusion. Further study of the role of VEGF, PlGF and sFlt-1 in the pathogenesis of PAIP is needed to find their threshold levels in the blood and use as a diagnostic markers.

Keywords: placental adherent and invasive pathology, placenta previa, vascular endothelial growth factor, placenta growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2.

For citation: Ponikarova N.Yu., Arutiunian A.F., Shelepova E.S., Godzoeva A.O., Markina V.A. Angiogenic and antiangiogenic factors in the genesis of placental abnormalities. Doctor.Ru. 2024;23(2):27–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-27-32

Согласно популяционному анализу, проведенному в США в период с 1882 по 2002 г., распространенность плацентарной адгезивно-инвазивной патологии (ПАИП) достигала 1 : 533 [1], тогда как в ретроспективном исследовании с 1998 по 2011 г. ее частота составила 1 : 272 родов [2].

Основным методом диагностики ПАИП на сегодняшний день является ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским картированием, а магнитно-резонансная томография (МРТ) считается дополнительным методом [3]. По данным

систематического обзора с метаанализом S. Hong и соавт., чувствительность и специфичность УЗИ в третьем триместре составляют 90 и 83%, а МРТ — 89 и 87% соответственно [4].

Несмотря на высокую диагностическую точность доступных методов, от половины до двух третей случаев остаются не диагностированными и выявляются в родах с развитием массивного кровотечения [5]. По мнению ряда авторов, ультразвуковые признаки ПАИП имеются уже во втором триместре, однако в большинстве случаев данная патология

✉ Поникарова Наталия Юрьевна / Ponikarova, N.Yu. — E-mail: Ponikarova.Natalia12@yandex.ru

диагностируется на поздних сроках беременности [5–7]. Кроме того, ПАИП прогрессирует по мере развития беременности, поэтому только в третьем триместре возможно определить глубину и более точную топографию инвазии плаценты [8].

В недавнем исследовании обнаружено, что женщины с ПАИП имеют уникальный биохимический профиль, который характеризуется дисфункцией около 50 белковых факторов, участвующих в воспалительном ответе, регуляции ремоделирования сосудов и регулирующих инвазию плаценты [9]. Но в настоящее время биомаркеры для серологического скрининга ПАИП не определены. Понимание роли специфических факторов в патогенезе ПАИП помогло бы внести большой вклад в ее прогнозирование. Поэтому этиопатогенез ПАИП требует более детального изучения.

В литературе в последнее время наиболее широкое распространено мнение, что ПАИП возникает в результате повреждения стенки матки во время предшествующего кесарева сечения, что приводит к локальному дефекту децидуализации и аномальному прикреплению плаценты при последующей беременности [10]. При этом происходит утрата фибриноидного слоя в области маточно-плацентарного контакта (МПК) — слоя Нитабуха, а прикрепление бластоцисты к рубцовой ткани влечет за собой аномально глубокое вторжение клеток трофобласта и взаимодействие с радиальными и дугообразными артериями [11, 12].

Но некоторые авторы считают, что дефект ремоделирования сосудов может быть обусловлен нарушением иммунологического контроля, децидуальной функции и/или аномальной инвазией и дифференциацией трофобластов, что изучено в моделях развития преэклампсии, задержки роста плода, невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [13]. Поэтому есть основания полагать, что нарушение децидуализации при ПАИП обусловлено не только повреждением эндометрия, но и другими механизмами, связанными с локальным иммунным ответом.

Клетки трофобласта являются полуаллогенными в отношении клеток материнского организма, однако они способны не только сосуществовать, но и взаимодействовать с ними для поддержания баланса и развития здоровой беременности [14]. При нормальной плацентации клетки вневорсинчатого трофобласта (ВВТ) мигрируют в децидуальную оболочку, дифференцируются и участвуют в ремоделировании спиральных артерий [15]. При достижении децидуальной оболочки ВВТ сталкиваются с различными типами материнских клеток, такими как децидуальные макрофаги, NK-клетки и стромальные клетки, которые экспрессируют множество факторов роста и цитокинов [13].

Несмотря на то что NK-клетки известны своими свойствами иммунной защиты, они становятся связующим звеном на границе «мать — плод» и производят факторы, необходимые для развития плаценты. Одна из важных функций децидуальных NK-клеток — синтез ангиогенных медиаторов: фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов С (VEGF-C) и плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF), а также ангиопоэтинов 1 и 2 (Ang-1, Ang-2) [16]. VEGF-A, VEGF-C и PlGF принадлежат к семейству VEGF и являются ключевыми регуляторами децидуального ангиогенеза [17]. VEGF и PlGF имеют два структурно родственных рецептора тирозинкиназы: VEGFR-1, или fms-подобная тирозинкиназа 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), и рецептор со встроенным киназным доменом KDR — VEGFR-2 (Flk-1) [18].

PlGF, в отличие от VEGF, в меньшей степени связывается с KDR, но действует путем вытеснения VEGF из VEGFR-1 благодаря высокой аффинности с Flt, позволяя VEGF в большей степени взаимодействовать с KDR и усилить проангиогенный эффект VEGF [19]. Таким образом, генерируемые децидуальными NK-клетками среды участвуют в поддержании роста сосудов МПК и в дальнейшем — в ремоделировании спиральных артерий.

В физиологических условиях VEGF является мощным проангиогенным фактором, который участвует как в дифференцировке клеток эндотелия в эмбриональном периоде (васкулогенезе), так и в неоангиогенезе (менструальном цикле, беременности, репарации ран) [20]. PlGF не играет существенной роли в эмбриональном васкулогенезе, а обуславливает патологический ангиогенез (ишемию, воспаление, опухолевый рост) за счет синергизма с VEGF-A [21].

Растворимая форма Flt-1 подавляет ангиогенные факторы [22]. В 1996 г. R.L. Kendall и соавт. установили, что sFlt-1 представляет собой растворимую, модифицированную путем альтернативного сплайсинга, укороченную версию рецептора VEGF-1 (VEGF-R1) без трансмембранного и цитоплазматического участков [23]. Поскольку sFlt-1 имеет идентичную VEGFR-1 внеклеточную область, она может конкурировать с ним, связываясь с ангиогенными VEGF и PlGF, и блокировать их ангиогенные эффекты [24]. Для успешной имплантации необходим баланс между уровнями ангиогенных (PlGF, VEGF) и антиангиогенных факторов (sFlt-1) [25].

Инвазия цитотрофобласта и успешное развитие плаценты и эмбриона в норме стимулируются низким кислородным напряжением [14]. Впервые в 1992 г. F. Rodesch и соавт. доказали, что концентрация кислорода в плаценте и тканях эмбриона в 3 раза меньше, чем в базальном эндометрии во время первой волны инвазии [26]. Во время второй волны инвазии, когда гистiotрофный тип сменяется гемохориальным, низкое содержание кислорода в зоне МПК сохраняется за счет цитотрофобластических «пробок» в спиральных артериях, которые блокируют приток материнских эритроцитов [27]. Подтверждением служит то, что VEGF является индуктором ангиогенеза в условиях низкого содержания кислорода во время нормальной беременности [19]. Поэтому называть данные условия гипоксическими однозначно нельзя [27].

Пример плацентации в гипоксических условиях — преэклампсия, когда неполное ремоделирование сосудов и неглубокая инвазия трофобласта сопряжены со стойкой гипоксией и дисбалансом в пользу антиангиогенных факторов, в частности, повышение уровня растворимого рецептора sFlt-1 вызывает снижение содержания PlGF в сыворотке крови [14].

Ряд исследователей указывает на то, что при ПАИП наблюдается дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами: концентрации проангиогенных факторов в сыворотке крови преобладают над уровнями антиангиогенных факторов и увеличиваются в соответствии с глубиной инвазии [28]. Некоторые авторы считают, что, подобно опухолевому росту, инвазия трофобласта инициирует чрезмерную неоваскуляризацию и активирует ангиогенные факторы, такие как VEGF и Ang-2, и подавляет синтез антиангиогенной sFlt-1 [5]. Уровень антиангиогенной sFlt-1 в условиях гиперваскуляризации снижается, что приводит к уменьшению связывания PlGF и в результате — к увеличению уровня свободного PlGF в сыворотке крови [25].

Работы по изучению корреляции между ангиогенными и антиангиогенными факторами при ПАИП единичны и имеют разнородные результаты. Для обобщения данных

за последние 5 лет с помощью поисковой системы Pubmed отобраны 6 проспективных исследований, посвященных оценке ангиогенных и антиангиогенных факторов при ПАИП, а также один систематический обзор с метаанализом.

В исследовании S. Lumbanraja и соавт. (2021) участвовали 80 пациенток, 40 из которых имели диагноз ПАИП и 40 входили в контрольную группу [29]. Критериями включения в основную группу являлись ультразвуковые признаки ПАИП в третьем триместре беременности, согласно классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2019) [30]. Уровень sFlt-1 в сыворотке крови пациенток с ПАИП был значимо меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,004$). Концентрации sFlt-1 сопоставлены с ультразвуковыми критериями ПАИП, согласно FIGO (2019), и результатами гистологического исследования операционного материала у пациенток основной группы. При сравнении концентраций sFlt-1 у женщин с различной степенью приращения плаценты установлено, что уровень sFlt-1 снижался по мере увеличения глубины инвазии плаценты.

Концентрации sFlt-1, PlGF и их соотношение изучали в группах с предлежанием плаценты (ПП) и ПАИП в крупном исследовании в Китае [31]. В нем участвовали 185 женщин, 72 из них с нормальной плацентацией, по данным УЗИ, составили контрольную группу, 50 имели диагноз ПП и 63 — ПП и ПАИП. Сопоставив уровни sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF, измеренные методом иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови у пациенток трех групп, авторы обнаружили, что содержание PlGF было значительно выше в группе ПАИП, чем у женщин группы контроля и группы только с ПП ($p < 0,0001$ в обоих случаях). А уровень sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF при ПАИП оказались значительно ниже, чем в группах сравнения и контроля ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

В другом проспективном исследовании типа «случай — контроль» приняли участие 90 беременных женщин на сроках гестации от 28 до 34 недель, которых разделили на две равные группы: 45 пациенток имели диагноз ПАИП, по результатам УЗИ и/или МРТ, и у 45 женщин была физиологическая беременность [25]. В сыворотке венозной крови обследуемых женщин измеряли концентрации PlGF и VEGF методом ИФА. Значимо более высокий уровень PlGF регистрировался у пациенток с ПАИП. Различия в концентрации VEGF между группами отсутствовали.

Тем не менее значимо более низкие уровни VEGF в материнской сыворотке пациенток с ПАИП (285 пг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ): 248–322 пг/мл), чем в контрольной группе (391 пг/мл, 95% ДИ: 356–426 пг/мл; $p < 0,01$), зафиксированы в многоцентровом исследовании, в которое включены 44 женщины с ПАИП и 55 женщин без патологии плацентации [32]. Ученые также установили, что уровень VEGF обратно пропорционально коррелирует со степенью инвазии. Есть основания полагать, что это обусловлено локальной агрегацией и потреблением VEGF в плаценте [33].

В работе L. Alessandrini и соавт. (2023) не только проводилось сравнение ангиогенных и антиангиогенных факторов в сыворотке методом ИФА, но и оценивалась их экспрессия в плаценте [34]. В исследование вошли 60 пациенток с различными степенями ПАИП. Диагноз ПАИП установлен на основании двух и более ультразвуковых признаков в соответствии с рекомендациями FIGO (2019) [30]. Группу контроля составили пациентки с ПП. Уровни PlGF в сыворотке крови значимо не различались у пациенток всех групп ($p = 0,736$), но экспрессия PlGF в плацентарной ткани возрастала с увеличением степени инвазии ($p = 0,001$).

Выявлены значительно более низкие концентрации sFlt-1 в сыворотке крови у пациенток с инвазией III степени, чем в контрольной группе ($p = 0,037$), а экспрессия плацентарной sFlt-1 уменьшалась по мере увеличения степени инвазии ($p = 0,004$). Важно отметить, что экспрессия sFlt-1 у пациенток с ПП была значительно больше, чем в группе с инвазией III степени ($p = 0,008$), I и II степени ($p = 0,046$). Тем не менее коэффициент Спирмена показал отсутствие корреляции между уровнями PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови и экспрессией PlGF и sFlt-1 в плацентарной ткани ($p = 0,228$ и $p = 0,586$). Авторы пришли к выводу, что дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, вероятно, является локальным механизмом в плацентарной и маточной стенке. Однако в данном исследовании проводилась оценка экспрессии специфических маркеров только со стороны хориона, но не были рассмотрены участки децидуальной ткани и миометрия.

Иммуногистохимический метод для обнаружения экспрессии регуляторов ангиогенеза в срезах миометрия из области инвазии плаценты использовался С.М. Duzuj и соавт. (2018) [35]. В исследовании участвовали 16 женщин с диагнозом ПАИП, всем произведена гистерэктомия с патолого-анатомическим подтверждением диагноза. Для объективного сравнения результатов иммуноокрашивания взяты 6 контрольных образцов миометрия у женщин с неосложненной беременностью и наличием рубца на матке после предыдущих операций кесарева сечения, родоразрешенных в плановом порядке.

Полученные срезы в последующем окрашивали с помощью антител к трансформирующим факторам роста b1, b2, b3 (TGFb1 и TGFb3 — ингибиторы инвазии; TGFb2 — промотор инвазии), ангиогенному эндоглину (Eng), расщепляющей эндоглин матриксной металлопротеиназе 14 (MMP-14) и VEGF, антиангиогенному эндостатину, а также индуцируемому гипоксией фактору 1α (HIF-1 α), действующему как проангиогенный модулятор VEGF, и цитокератину 7.

У 15 женщин из основной группы определили концентрации сывороточного эндоглина, эндостатина и HIF-1 α методом ИФА. Клетки ВВТ в образцах пациенток с ПАИП более ярко экспрессировали Eng на мембранах и в межворсинчатом пространстве, в отличие от клеток плацентарного ложа при неосложненной беременности, на которых Eng имел слабое окрашивание. Поверхностная экспрессия и цитоплазматическое окрашивание MMP-14 на ВВТ в случаях с чрезмерной плацентарной инвазией были значимо выше, чем в группе контроля. В месте избыточной инвазии трофобласта ткани практически не имели иммунного окрашивания ни на эндостатин, ни на HIF-1, в отличие от препаратов нормально-го плацентарного ложа. Экспрессия VEGF на ВВТ в месте чрезмерной инвазии миометрия оказалась значимо выше, чем в тканях плацентарного ложа без ПАИП. Экспрессия TGF-b1, -b2, -b3 значимо не различалась в образцах основной и контрольной групп, но при сравнении с образцами здорового миометрия ученые заметили, что, вопреки общепринятым определениям ВВТ не просто прикрепляется к миоцитам, но и проникает в коллагеновую ткань при ПАИП.

Ссылаясь на собственный опыт исследований, авторы утверждают, что обладающий ангиогенным эффектом VEGF задерживается внутри плацентарных лакун, характерных для приращения плаценты [33]. Для того чтобы сбалансировать ремоделирование сосудов в месте приращения плаценты, Eng компенсирует действие VEGF, что проявляется его избыточной экспрессией. Наблюдаемое снижение уровня sEng в материнской сыворотке при приращении по сравнению со значениями при физиологической беременности

означает, что при ПАИП Eng может быть захвачен локально из кровотока матери.

HIF-1 α , который участвует в активации VEGF при инвазии трофобласта, был экспрессирован на децидуальных клетках нормальных тканей, но не обнаружен в образцах пациенток с ПАИП. Данный факт служит подтверждением того, что чрезмерная инвазия BVT не обусловлена состоянием гипоксии в рубцовой ткани.

Эндостатин, ингибирующий VEGF фрагмент коллагена, в норме экспрессируется в базальной мембране ворсинок плаценты и децидуальных стромальных клетках. Отсутствие экспрессии эндостатина в области чрезмерной инвазии, но сильное иммуноокрашивание в области BVT нормальных образцов плаценты позволяют предположить, что коллаген и внеклеточный матрикс в рубце сами по себе играют важную роль в плацентации. Данный факт свидетельствует в пользу того, что отсутствие или повреждение децидуальной оболочки и наличие рубца на матке имеют большое значение в повышении инвазивности трофобласта.

По результатам ИФА важно отметить, что между женщинами с ПАИП не было существенных различий в концентрации сывороточного sEng по мере возрастания степени инвазии. Но при нормализации группы по срокам беременности у пациенток с приращением плаценты уровень sEng в сыворотке оказался меньше, чем у женщин с нормальной плацентацией или только с ПП ($p < 0,05$). Этот факт соотносится с тем, что повышенная детекция MMP-14 на мембранах BVT в месте инвазии обеспечивает усиленное расщепление ангиогенного по своим функциям Eng.

Восемь исследований, найденных в базах данных PubMed, Scopus, EBSCO, Web of Science и CNKI и объединивших 366 пациенток с ПАИП и 518 участниц контрольных групп, проанализированы в систематическом обзоре с метаанализом [36]. Для обзора отобраны работы, цель которых — найти взаимосвязь между ПАИП и уровнями VEGF, PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови у пациенток в третьем триместре беременности. Главным результатом метаанализа стало обнаружение значительно более низких уровней сывороточной sFlt-1 в третьем триместре у пациенток с ПАИП, чем в контрольных группах (SMD = $-7,68$, 95% ДИ — от $-10,30$ до $-5,06$, $p < 0,0001$). Но сравнение подгрупп показало, что результаты не коррелируют со степенью инвазии плаценты.

Только в двух исследованиях представлены критические величины для sFlt-1 при ПАИП: sFlt-1 $< 2549,63$ пг/мл с чувствительностью 84,38% и специфичностью 88,02%;

sFlt-1 $< 7,52$ нг/л с чувствительностью 90,2%, но специфичностью 32,8% [37, 38]. Эти различия могут быть связаны с использованием разных контрольных точек, поэтому необходимо продолжать исследования для адекватного определения стратегии отбора проб и сроков.

Существенная разница в уровнях VEGF и PlGF между женщинами с аномальной инвазией плаценты и без патологии беременности в метаанализе не найдена. Включенные исследования продемонстрировали противоречивые результаты: в некоторых показана более высокая концентрация VEGF или PlGF при ПАИП, а другие сообщали об обратном. После исключения исследований с высоким риском систематической ошибки выявлено, что уровень VEGF значительно выше при ПАИП. Однако это не объясняет несоответствие между исследованиями в тенденциях изменения содержания VEGF при ПАИП. Стандартизированный подход и лучшее понимание патогенеза ПАИП необходимы для применения VEGF или PlGF в качестве диагностических маркеров ПАИП. Главным результатом данного систематического обзора стало понимание необходимости дальнейшего исследования содержания sFlt-1 при ПАИП для определения подходящего порогового значения и прогностической точности, а также наилучшего времени и метода выполнения анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряде исследований доказано, что ангиогенные и антиангиогенные факторы играют важнейшую роль в инвазии трофобласта в миометрий. Однако мнения авторов по соотношению данных факторов в сыворотке крови пациенток, а также экспрессии их рецепторов в клетках хориона, децидуальной ткани и миометрия при ПАИП расходятся. До сих пор не ясно, является ли общий проангиогенный статус при нарушениях ПАИП только маркером патологического процесса или причинным фактором.

Эталонные концентрации VEGF, PlGF и sFlt-1 в материнской сыворотке на сегодняшний день уже установлены некоторыми учеными [39]. Описана и возможная роль данных факторов при таких патологиях беременности, как преэклампсия [40], задержка внутриутробного развития и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. [41]. Тем не менее потенциальная роль этих маркеров при ПАИП остается не до конца изученной. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогли бы не только понять значение VEGF, PlGF и sFlt-1 в патогенезе ПАИП, но и обосновать их использование в качестве диагностических маркеров.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Поникарова Н.Ю. — сбор, обработка, анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи; Арутюнян А.Ф. — редактирование текста рукописи, внесение окончательных правок, утверждение рукописи для публикации; Шелепова Е.С. — анализ и обобщение данных литературы, формулировка выводов, внесение окончательных правок; Годзоева А.О. — анализ и обобщение данных литературы, редактирование рукописи, оформление рукописи; Маркина В.А. — сбор и обработка данных литературы, оформление рукописи. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ponikarova, N.Yu. — contributed to the collection, processing, analysis and generalization of literature data, writing the text of the manuscript; Arutiunian, A.F. — contributed to the editing the text of the manuscript, making final edits approval of the manuscript for publication; Shelepova, E.S. — contributed to the analysis and generalization of literature data, formulation of conclusions, making final edits; Godzoeva, A.O. — contributed to the analysis and generalization of literature data, manuscript editing, manuscript design; Markina, V.A. — contributed to the collection and processing of literature data, design of the manuscript.

Финансирование / Funding source

Государственное задание 123 021 000 051-2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке». Работа поддержана ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Government contract 123 021 000 051-2 “Development of a scale for assessing the risk of pathological invasion of the placenta in pregnant women with a scar on the uterus”. The research is conducted under Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Поникарова Наталия Юрьевна / Ponikarova, N.Yu. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8527-5644. <http://orcid.org/0000-0002-7230-3057>. E-mail: Ponikarova.Natalia12@yandex.ru

Арутюнян Арутюн Феликсович / Arutiunian, A.F. — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; врач акушер-гинеколог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербурга». 195271, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Мечникова, д. 27. <http://orcid.org/0000-0001-7800-5563>. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru


Шелепова Екатерина Сергеевна / Shelerova, E.S. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9474-1351. <http://orcid.org/0000-0002-3233-8239>. E-mail: shelerova@almazovcentre.ru

Годзоева Алина Олеговна / Godzoeva, A.O. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7407-3174. E-mail: godzoevaalina@mail.ru

Маркина Валентина Александровна / Markina, V.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. <http://orcid.org/0009-0004-5529-770X>. E-mail: stulovav.MTL@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(5): 1458–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.074
- 2 Mogos M.F., Salemi J.L., Ashley M., Whiteman V.E. et al. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal–fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1077–82. DOI: 10.3109/14767058.2015.1034103
- 3 American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta accreta spectrum.* *Obstet. Gynecol.* 2018;132(6):e259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
- 4 Hong S., Le Y., Lio K.U., Zhang T. et al. Performance comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in their diagnostic accuracy of placenta accreta spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging.* 2022;13(1):50. DOI: 10.1186/s13244-022-01192-w
- 5 Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J. Placenta accreta spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers. *Dis. Markers.* 2018;2018:1507674. DOI: 10.1155/2018/1507674
- 6 Pagani G., Cali G., Acharya G., Trisch I.-T. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018;97(1):25–37. DOI: 10.1111/aogs.13238
- 7 Gorczyca M.E., Springer S., Pateisky P., Ott J. et al. Comparison of ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) over the course of the second and third trimester — is an increase verifiable? *J. Clin. Med.* 2021;10(21):4960. DOI: 10.3390/jcm10214960
- 8 Cubo A.M., Villalba Yarza A., Gastaca I., Lapresa-Alcalde M.V. et al. Cesarean hysterectomy in abnormally invasive placenta: the role of prenatal diagnosis. *Diseases.* 2021;9(3):56. DOI: 10.3390/diseases9030056
- 9 Shainker S.A., Silver R.M., Modest A.M., Hacker M.R. et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):433.e1–14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.019
- 10 Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(3):384–91. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.038
- 11 Jauniaux E., Hussein A.M., Fox K.A., Collins S.L. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;61:75–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006
- 12 Kyojuka H., Yamaguchi A., Suzuki D., Fujimori K. et al. Risk factors for placenta accreta spectrum: findings from the Japan environment and Children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):447. DOI: 10.1186/s12884-019-2608-9
- 13 Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G. et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front. Immunol.* 2018;9:2597. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02597
- 14 Chang C.-W., Wakeland A.K., Parast M.M. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. *J. Endocrinol.* 2018;236(1):R43–56. DOI: 10.1530/JOE-17-0402
- 15 Oghbaei F., Zarezadeh R., Jafari-Gharabaghloou D., Ranjbar M. et al. Epithelial-mesenchymal transition process during embryo implantation. *Cell Tissue Res.* 2022;388(1):1–17. DOI: 10.1007/s00441-021-03574-w
- 16 Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y., Avraham I. et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat. Med.* 2006;12(9):1065–74. DOI: 10.1038/nm1452
- 17 Fraser R., Zenclussen A.C. Killer timing: the temporal uterine natural killer cell differentiation pathway and implications for female reproductive health. *Front. Endocrinol.* 2022;13:904744. DOI: 10.3389/fendo.2022.904744
- 18 Shibuya M. Tyrosine kinase receptor Flt/VEGFR family: its characterization related to angiogenesis and cancer. *Genes Cancer.* 2010;1(11):1119–23. DOI: 10.1177/1947601910392987
- 19 Lecarpentier E., Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann. Endocrinol.* 2016;77(2):97–100. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.007
- 20 Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455–67.
- 21 De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp. Mol. Med.* 2012;44(1):1–9. DOI: 10.3858/em.2012.44.1.025
- 22 Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vathis M. et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
- 23 Kendall R.L., Wang G., Thomas K.A. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996;226(2):324–8. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1355
- 24 Yagel S., Cohen S.M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2S):S963–72. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.023
- 25 Faraji A., Akbarzadeh-Jahromi M., Bahrami S., Gharamani S. et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022;42(5):900–5. DOI: 10.1080/01443615.2021.1955337

- 26 Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992;80(2):283–5.
- 27 Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия — важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности. *Архив патологии.* 2019;81(4):5–10. Milovanov A.P. Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placental and pregnancy progression. *Archive of Pathology.* 2019;81(4):5–10. (in Russian). DOI: 10.17116/patol2019810415
- 28 Uyamkoğlu H., İncebıyık A., Turp A.B., Çakmak G. et al. Serum angiogenic and anti-angiogenic markers in pregnant women with placenta percreta. *Balk. Med. J.* 2018;35(1):55–60. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.1890
- 29 Lumbanraja S., Yaznıl M.R., Siahaan A.M., Parda B.B.E. Soluble FMS-like tyrosine kinase: role in placenta accreta spectrum disorder. *F1000Res.* 2021;10:618. DOI: 10.12688/f1000research.54719.3
- 30 Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A. et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;146(1):20–4. DOI: 10.1002/ijgo.12761
- 31 Zhang F., Gu M., Chen P., Wan S. et al. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of sFlt-1 and PLGF and the sFlt-1/PLGF ratio. *Placenta.* 2022;124:48–54. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.05.009
- 32 Schwickert A., Chantraine F., Ehrlich L., Henrich W. et al. Maternal serum VEGF predicts abnormally invasive placenta better than NT-proBNP: a multicenter case-control study. *Reprod. Sci.* 2021;28(2):361–70. DOI: 10.1007/s43032-020-00319-y
- 33 Wehrum M.J., Buhimschi I.A., Salafia C., Thung S. et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(5):411.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.027
- 34 Alessandrini L., Aryananda R., Ariani G., Agustina B. et al. The correlation between serum levels and placental tissue expression of PLGF and sFlt-1 and the FIGO grading of the placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2183744. DOI: 10.1080/14767058.2023.2183744
- 35 Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Laky C.A., Cozzini G. et al. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG.* 2018;125(11):1441–8. DOI: 10.1111/1471-0528.15176
- 36 Alzoubi O., Maaita W., Madain Z., Alzoubi M. et al. Association between placenta accreta spectrum and third-trimester serum levels of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and soluble Fms-like tyrosine kinase-1: a meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2022;48(9):2363–76. DOI: 10.1111/jog.15330
- 37 Zhou B., Hou J., Fu J., Kan C. [Value of color Doppler ultrasound combined with serological markers in diagnosis of placental implantation]. *Int. J. Lab. Med.* 2020;41(11):1326–8+32.
- 38 Liu Y., Wang D., Wei J., Wu D. [The value of serum VEGF, PLGF and sFlt-1 levels of pregnant women during the third trimester pregnancy for predicting placenta accreta]. *Chin. J. Fam. Plann.* 2019;27(11):1548–51.
- 39 Palm M., Basu S., Larsson A., Wernroth L. et al. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PLGF), sFlt1:PLGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011;90(11):1244–51. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01186.x
- 40 Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., Karumanchi S.A. et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PLGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42–50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003
- 41 Bednarek-Jędrzejek M., Kwiatkowski S., Ksel-Hryciów J., Tousty P. et al. The sFlt-1/PLGF ratio values within the <38, 38–85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J. Perinat. Med.* 2019;47(7):732–40. DOI: 10.1515/jpm-2019-0019 

Поступила / Received: 13.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.01.2024

Прогнозирование гестационного сахарного диабета на ранних сроках беременности у женщин с ожирением

С.И. Кыртиков ✉, А.А. Оразмурадов, И.В. Бекбаева, Н.М. Зокирова, Е.В. Муковникова, Е.А. Кузьмина

ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Обобщить имеющиеся в современной литературе данные о прогнозировании гестационного сахарного диабета (ГСД) на ранних сроках беременности у женщин с ожирением.

Основные положения. В мире неуклонно растет заболеваемость ожирением и ГСД среди женского населения. Ожирение является независимым фактором риска развития ГСД. Возникший во время беременности сахарный диабет связан с рядом осложнений как для матери, так и для плода. В представленном обзоре литературы резюмированы современные представления о прогнозировании ГСД на ранних сроках беременности у женщин с ожирением. Приведены данные об эффективности различных прогностических факторов ГСД.

Заключение. Известны как клинико-анамнестические, так и лабораторные предикторы ГСД, но нет регламентированных критериев его диагностики на ранних сроках беременности. Возникает необходимость в проведении масштабных исследований с целью выбора наиболее значимых предикторов данного заболевания у женщин с ожирением и внедрения их в практическую деятельность врача — акушера-гинеколога.

Ключевые слова: прогнозирование, гестационный сахарный диабет, ожирение.

Для цитирования: Кыртиков С.И., Оразмурадов А.А., Бекбаева И.В., Зокирова Н.М., Муковникова Е.В., Кузьмина Е.А. Прогнозирование гестационного сахарного диабета на ранних сроках беременности у женщин с ожирением. Доктор.Ру. 2024;23(2):33–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-33-37

Prediction of Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy in Obese Women

S.I. Kyrtykov ✉, A.A. Orazmuradov, I.V. Bekbaeva, N.M. Zokirova, E.V. Mukovnikova, E.A. Kuzmina

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russian Federation 117198

ABSTRACT

Aim. Analysis of the possibilities of predicting gestational diabetes mellitus in early pregnancy in obese women.

Key points. The incidence of obesity and gestational diabetes mellitus among the female population in the world is steadily increasing. Obesity is an independent risk factor for gestational diabetes. Diabetes mellitus, which occurred during pregnancy, is associated with a number of complications for both the mother and the fetus. The presented literature review summarizes modern ideas about the prognosis of gestational diabetes mellitus in early pregnancy in obese women. Data on the effectiveness of various prognostic factors of gestational diabetes are presented.

Conclusion. To date, both clinical and laboratory predictors of gestational diabetes are known, but there are no regulated criteria for its diagnosis in the early stages of pregnancy. There is a need to conduct large-scale studies in order to select the most significant predictors of this disease in obese women and introduce them into the practical activities of an obstetrician-gynecologist.

Keywords: prediction, gestational diabetes mellitus, obesity.

For citation: Kyrtykov S.I., Orazmuradov A.A., Bekbaeva I.V., Zokirova N.M., Mukovnikova E.V., Kuzmina E.A. Prediction of gestational diabetes mellitus in early pregnancy in obese women. Doctor.Ru. 2024;23(2):33–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-33-37

Иподинамия и нерациональное питание в современном обществе способствуют росту частоты ожирения и гестационного сахарного диабета (ГСД) [1]. В России распространенность избыточной массы тела и ожирения у женского населения в среднем достигает 37% [2]. При этом в некоторых регионах нашей страны отмечены и более высокие показатели (47% — в Новосибирской области) [3]. Распространенность ГСД в России — 7–9% [4].

Нарушение жирового обмена до беременности ассоциировано с возникновением ГСД. Установлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1,0 кг/м² повышает риск возникновения ГСД на 0,9% [5, 6]. Кроме того, при беременности, наступившей на фоне ожирения, риск развития ГСД увеличивается в 3 раза [7]. Г.А. Аракелян установила,

что женщины с ГСД и ожирением чаще нуждаются в инсулинотерапии, чем женщины без прегестационного нарушения жирового обмена [8].

Женщины с ГСД подвержены повышенному риску перинатальной заболеваемости, а после родов — сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, тревоги и депрессии [9–13]. По данным О.В. Папышевой и соавт., сочетание ГСД и ожирения увеличивает степень перинатального риска в 1,2 раза, частоту гепатомегалии и угнетения ЦНС новорожденного в 1,7 раза, диабетической кардиомиопатии в 2,3 раза [14]. У рожениц с осложненным течением ГСД в послеродовом периоде преимущественно встречаются гипотоническое кровотечение и инволюция матки [8]. Дети от матерей с ГСД чаще страдают ожирением,

✉ Кыртиков Сергей Игоревич / Kyrtykov, S.I. — E-mail: kyrtykov@gmail.com

сердечно-сосудистыми заболеваниями и задержкой психомоторного развития [8, 15]. В связи с этим крайне важным представляется прогнозирование ГСД на ранних сроках беременности для снижения частоты заболевания и связанных с ним осложнений.

Среди достоверных прогностических факторов ГСД выделяют ИМТ. Проспективное когортное исследование X. Zhang и соавт., включавшее 1385 беременных, показало, что риск развития ГСД у женщин с ИМТ 25–28 кг/м² в I триместре был в 1,9 раза выше, чем у беременных с нормальной массой тела, а у респонденток с ИМТ > 28 кг/м² — в 4,5 раза [16].

Помимо ИМТ установлена высокая информативность и других показателей ожирения в прогнозе ГСД. По данным Z. Song и соавт., окружность живота более 80,3 см и отношение окружности живота к росту женщины более 0,49, определенные в I триместре, а также ИМТ до беременности более 22,7 кг/м² являются наиболее точными пороговыми уровнями для выявления высокого риска ГСД в I триместре гестации [17].

Увеличение окружности шеи на ранних сроках беременности может быть еще одним независимым фактором риска ГСД. Согласно результатам исследования D. Khushbakht и соавт., при окружности шеи более 33,8 см частота ГСД значительно возрастает [18].

По данным S. Gao и соавт., низкий рост связан с повышенным риском ГСД [19]. Однако G.R. Vabu и соавт. отмечают, что связь между низким ростом и повышенным риском ГСД значима лишь среди монголоидной расы и не может гарантировать ни причинно-следственной связи, ни достоверности для использования в качестве предиктора ГСД [20].

Среди модифицируемых факторов риска ГСД во время беременности S. Gao и соавт. выделяют низкую физическую активность, пассивное курение и прибавку веса [19].

К прогностическим факторам ГСД ряд авторов также относит возраст наступления менархе [9, 21]. В исследованиях, датированных 1975 г., впервые встречается предположение о том, что раннее менархе может быть связано с ГСД [21]. Согласно данным C.J. Petry и соавт., чем раньше наступает менархе, тем выше риск возникновения резистентности тканей к инсулину. Хотя исследователи и рассматривают возраст наступления первой менструации в качестве потенциального предиктора ГСД, данный признак продемонстрировал низкую прогностическую способность [21].

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между изменением липидного профиля на ранних сроках беременности и ГСД [22–24]. Так K. Mokkala и соавт. обнаружили, что у женщин с нарушением жирового обмена с развившимся в будущем ГСД на ранних сроках беременности выявлялись более высокие концентрации липопротеинов высокой и очень низкой плотности [22]. Однако свободные жирные кислоты в том же гестационном периоде не имеют ценности в прогнозировании ГСД [25].

Установлена взаимосвязь между особенностями обмена белков в I триместре и развитием ГСД. В частности, концентрации в сыворотке крови аминокислот изолейцина и лейцина, а также белка GlycA — маркера воспаления на ранних сроках гестации выше у женщин с ГСД по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена [22]. S.L. White и соавт. зарегистрировали значимое повышение концентрации в сыворотке крови аминокислот с разветвленными боковыми цепями (валина и фенилаланина) у женщин с ожирением и ГСД [23]. Похожие результаты были получены C. Fattuoni и соавт.: по сравнению с женщинами с нор-

мальным ИМТ, беременные с ожирением и ГСД имели более высокие концентрации валина в крови [26]. Данная закономерность объясняется способностью аминокислот, особенно с разветвленной боковой цепью, индуцировать резистентность к инсулину ввиду избыточного накопления в тканях их окисленных метаболитов [27].

Еще одним возможным методом прогнозирования ГСД является расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), основанный на определении уровня глюкозы и инсулина натощак [28–30]. По данным Y. Duo и соавт., НОМА-IR является предиктором ГСД как в группе пациенток с нормальной массой тела, так и у женщин с нарушением жирового обмена [30]. НОМА-IR значимо коррелирует с массой тела, поэтому следует разделять пороговые значения данного индекса для прогнозирования ГСД у беременных с ожирением и без него. Поэтому исследователи предлагают следующие нормативы НОМА-IR: 1,43 — для женщин с нормальным ИМТ; 2,27 — для женщин с избыточным весом; 2,31 — для женщин с ожирением [30].

Ожирение матери ассоциировано с риском развития дефицита железа и, как следствие, железодефицитной анемией. G. Weiss и соавт. считают ожирение одной из основных причин анемии хронических заболеваний [31]. Избыток жировой ткани является источником системного хронического воспаления, что в свою очередь может привести к гиперэкспрессии гепсидина. Повышенная экспрессия гепсидина снижает абсорбцию железа в кишечнике из потребляемой пищи [32]. Наличие анемии в I триместре беременности и развитие ГСД взаимосвязаны общностью патогенеза, в основе которого лежат гипоксия тканей матери и маточно-плодово-плацентарного комплекса, нарушение микроциркуляции вследствие спазма периферических сосудов и структурно-функциональные нарушения клеточных мембран [33]. Проведенное A.A. Епишкиной-Мининой и соавт. проспективное исследование, в котором приняли участие 1140 беременных, вставших на учет в срок до 12 недель, продемонстрировало взаимосвязь анемического синдрома с риском развития ГСД [34]. В другом, более углубленном исследовании этих же авторов выявлено, что сниженные концентрации в плазме крови гемоглобина (< 110 г/л) и сывороточного железа (< 10,7 нг/мл) являются независимыми факторами риска возникновения ГСД [33].

Понимание особенностей обмена железа у беременных с ожирением дает новые возможности для прогнозирования ГСД на ранних сроках. Исследование A.O. Торосян и соавт. выявило прогностически значимый уровень ферритина у пациенток с нарушением жирового обмена и ГСД в I триместре — 50,8 нг/мл. Кроме того, более низкий уровень ассоциированного с беременностью протеина А (1,430 МЕ/мл) также связан с повышением риска развития ГСД в I триместре гестации у женщин с ожирением [35].

Жировая ткань, являясь источником адипокинов, оказывает местное и системное действие, приводя к развитию инсулинорезистентности. Определение уровня некоторых биоактивных молекул из этой группы может помочь в раннем прогнозировании ГСД [36, 37]. Согласно данным C. Deisinger и соавт., белок-1, связанный с фактором некроза опухоли С1q, напрямую ассоциирован с нарушениями углеводного обмена у женщин с ожирением и может являться маркером ГСД [36].

Масс-спектрометрическая оценка метаболомного «портрета» женщин с ГСД позволила выявить несколько статистически значимых биомаркеров заболевания. Систематический обзор N. Sriboonvorakul и соавт. показал, что концентрации 24 белков значительно различались между женщинами с ГСД

и контрольной группой (без нарушений углеводного обмена). Уровень 11 биомаркеров (IGFBP-5, F9, F10, F12, APOA5, APOE, C1S, PON1, PRG4, SAP и FGA) был значимо выше у пациенток с ГСД, а концентрация 13 других белков (С6, С7, С8В, С8Г, С9, С4ВРА, SPP24, GSN, IGНМ, F5, CFH, P и EPN) была снижена. Наиболее информативным в раннем прогнозе ГСД, по мнению авторов, являлся апополипротеин Е (АРОЕ) [38].

Однако в литературе встречаются и контрверсионные исследования. Так, по данным М. Li и соавт., концентрация АРОЕ в сыворотке крови и плаценте женщин с ГСД и ожирением не отличается от таковой у женщин с нормальным весом [39].

Установлено, что гены, связанные с секрецией инсулина (*TCF7L2*, *GCK*, *KCNJ11*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *MTNR1B*) и инсулинорезистентностью тканей (*IRS1*), ассоциированы с риском возникновения сахарного диабета 2-го типа. Принимая во внимание общность патогенеза диабета 2-го типа и ГСД, предлагается в качестве прогнозирования ГСД рассматривать наличие данных генов [40].

В исследовании И.В. Бекбаевой выявлено, что полиморфизм *C/T* и *T/T* гена рецептора дофамина *D2* (*DRD-2*) связан с возникновением ГСД. Генотипирование по полиморфизмам гена *DRD-2* на этапе прекоцепции у женщин с ожирением позволит выделить группу риска развития ГСД и проводить профилактические мероприятия у данной когорты [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГСД совместно с ожирением связан с повышенным риском неблагоприятного исхода для матери и ребенка как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Имеющийся скрининг на ГСД зачастую позволяет установить диагноз на поздних сроках беременности, что не позволяет своевременно предотвращать осложнения данного заболевания. В связи с этим необходимо выявление новых эффективных предикторов ГСД.

Прогнозирование ГСД на ранних сроках беременности у женщин с ожирением является решаемой проблемой в современной медицине: ведутся исследования по выявлению прогностических маркеров данного заболевания, что помогает выделить контингент высокого риска и персонализировать тактику ведения пациенток. На сегодняшний день известны как клинико-анамнестические, так и лабораторные предикторы ГСД, но нет регламентированных критериев его диагностики на ранних сроках беременности. Таким образом, существует необходимость в проведении крупных исследований с целью выбора наиболее значимых предикторов ГСД у женщин с ожирением и внедрения их в практическую деятельность врача — акушера-гинеколога. Раннее прогнозирование ГСД позволит профилактировать данное заболевание, улучшить исходы беременности и снизить затраты здравоохранения.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кыртиков С.И. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Оразмурадов А.А. — аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Бекбаева И.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Зокирова Н.М. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Муковникова Е.В. — поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи; Кузьмина Е.А. — поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kyrtikov, S.I. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, analytical work on the text; Orazmuradov, A.A. — analytical work on the text, approval of the manuscript for publication; Bekbaeva, I.V. — review of publications on the topic of the article, processing of the manuscript test, analytical work on the text; Zokirova, N.M. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, analytical work on the text; Mukovnikova, E.V. — search for publications on the topic of the article, processing, writing the text of the manuscript; Kuzmina, E.A. — search for publications on the topic of the article, processing, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Кыртиков Сергей Игоревич / Kyrtikov, S.I. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3977-7139. <https://orcid.org/0000-0002-0473-7806>. E-mail: kyrtikov@gmail.com

Оразмурадов Агамурад Акмамедович / Orazmuradov, A.A. — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3240-2959. <https://orcid.org/0000-0003-0145-6934>. E-mail: orazmurzdov_aa@rudn.university

Бекбаева Ирина Викторовна / Bekbaeva, I.V. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4486-1063. <https://orcid.org/0000-0003-2843-2246>. E-mail: iridescentgirl@yandex.ru


Зокирова Нозимабону Мирзаахмедовна / Zokirova, N.M. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 5706-1172. <https://orcid.org/0000-0002-8355-9082>. E-mail: zokirova.nozima@inbox.ru

Муковникова Екатерина Васильевна / Mukovnikova, E.V. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3246-7372. <https://orcid.org/0000-0001-9646-0156>. E-mail: mukovnikova1997@gmail.com

Кузьмина Екатерина Александровна / Kuzmina, E.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-2585-5086>. E-mail: kuzyakaterina@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Папышева О.В. и др. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. М.; 2020. Radzinsky V.E., Botasheva T.L., Papysheva O.V. et al. Obesity. Diabetes. Pregnancy. Versions and contraversions. Clinical practices. Perspectives. Moscow; 2020. (in Russian). DOI: 10.33029/9704-5442-8-0BE-2020-1-528
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм. 2018;15(1):53–70. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Morbid obesity treatment in adults. Obesity and Metabolism. 2018;15(1):53–70. (in Russian). DOI: 10.14341/OMET2018153-70
3. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(1):96–105. Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and Metabolism. 2022;19(1):96–105. (in Russian). DOI: 10.14341/omet12809
4. Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В. и др. Гестационный сахарный диабет-современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложненной. Забайкальский медицинский вестник. 2020.(1):111–120. Mishchenko O.I., Moses V.G., Kosinova M.V. et al. Gestational diabetes mellitus — modern ideas about epidemiology, pathogenesis, diagnosis and prevention of complications. Transbaikal Medical Bulletin. 2020;(1):111–120. (in Russian)
5. Yasuda S., Iuchi T., Goto A. et al. Weight control before and during pregnancy for patients with gestational diabetes mellitus. J. Diabet. Invest. 2019;10(4):1075–1082. DOI: 10.1111/jdi.12989
6. Guo F., Yang S., Zhang Y. et al. Nomogram for prediction of gestational diabetes mellitus in urban, Chinese, pregnant women. BMC Pregnancy and Childbirth. 2020;20(1):43. DOI: 10.1186/s12884-019-2703-y
7. Bender W., Hirshberg A., Levine L.D. Interpregnancy body mass index changes: distribution and impact on adverse pregnancy outcomes in the subsequent pregnancy. Am. J. Perinatol. 2019;36(5):517–521. DOI: 10.1055/s-0038-1670634
8. Аракелян Г.А. Резервы улучшения здоровья женщин с гестационным сахарным диабетом и их младенцев: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2022. 25 с. Arakelyan G.A. Reserves for improving the health of women with gestational diabetes mellitus and their infants: abstract. dis. ... cand. med. sci. Moscow; 2022. 25 p. (in Russian)
9. Wang N., Guo H., Jing Y. et al. Development and validation of risk prediction models for gestational diabetes mellitus using four different methods. Metabolites. 2022;12(11):1040. DOI: 10.3390/metabo12111040
10. Song C., Lyu Y., Li C. et al. Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women. Obes. Rev. 2018;19:421–429. DOI: 10.1111/obr.12645
11. Li J., Song C., Li C. et al. Increased risk of cardiovascular disease in women with prior gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet. Res. Clin. Pract. 2018;140:324–338. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.054
12. Tamagawa M., Kasuga Y., Saisho Y. et al. Predictors of later insulin therapy for gestational diabetes diagnosed in early pregnancy. Endocrine J. 2021;68(11):1321–1328. DOI: 10.1507/endocrj.ej21-0118
13. OuYang H., Chen B., Abdulrahman A.M. et al. Associations between gestational diabetes and anxiety or depression: a systematic review. J. Diabetes Res. 2021;2021: 9959779. DOI: 10.1155/2021/9959779
14. Папышева О.В., Котайш Г.А., Савенкова И.В. и др. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019;7(3, Приложение):25–30. Papysheva O.V., Kotaysh G.A., Savenkova I.V. et al. The influence of pregestational obesity to perinatal outcomes in women with gestation diabetes mellitus. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2019;7(3, Supplement):25–30. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13903
15. Kaseva N., Väärämäki M., Sundvall J. et al. Gestational diabetes but not prepregnancy overweight predicts for cardiometabolic markers in offspring twenty years later. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019;104(7):2785–2795. DOI: 10.1210/jc.2018-02743
16. Zhang X., Zhao X., Huo L. et al. Risk prediction model of gestational diabetes mellitus based on nomogram in a Chinese population cohort study. Scientific Rep. 2020;10(1):21223. DOI: 10.1038/s41598-020-78164-x
17. Song Z., Cheng Y., Li T. et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by different obesity indices. BMC Pregnancy and Childbirth. 2022;22(1):288. DOI: 10.1186/s12884-022-04615-0
18. KhushBakht D., Mazhar S., Bhalli A. et al. Correlation between neck circumference and gestational diabetes mellitus and associated risk factors during pregnancy. Cureus. 2018;10(5):e2699. DOI: 10.7759/cureus.2699
19. Gao S., Leng J., Liu H. et al. Development and validation of an early pregnancy risk score for the prediction of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women. BMJ Open Diabetes Res. Care. 2020;8(1):e000909. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000909
20. Babu G.R., Nakamura A., Jurišić Eržen D. Commentary: short body height and pre-pregnancy overweight for increased risk of gestational diabetes mellitus: a population-based cohort study. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018;9:575. DOI: 10.3389/fendo.2018.00575
21. Petry C.J., Ong K.K., Hughes I.A. et al. The association between age at menarche and later risk of gestational diabetes is mediated by insulin resistance. Acta Diabetol. 2018;55(8):853–859. DOI: 10.1007/s00592-018-1162-7
22. Mokkalá K., Vahlberg T., Pellonperä O. et al. Distinct metabolic profile in early pregnancy of overweight and obese women developing gestational diabetes. J. Nutr. 2020;150(1):31–37. DOI: 10.1093/jn/nxz220
23. White S.L., Pasupathy D., Sattar N. et al. Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy. Diabetologia. 2017;60(10):1903–1912. DOI: 10.1007/s00125-017-4380-6
24. Quotah O.F., Nishku G., Hunt J. et al. Prevention of gestational diabetes in pregnant women with obesity: protocol for a pilot randomised controlled trial. Pilot Feasibility Stud. 2022;8(1):70. DOI: 10.1186/s40814-022-01021-3
25. Wahab R.J., Jaddoe V.W.V., Gaillard R. Prediction of healthy pregnancy outcomes in women with overweight and obesity: the role of maternal early-pregnancy metabolites. Metabolites. 2021;12(1):13. DOI: 10.3390/metabo12010013
26. Fattuoni C., Mandò C., Palmas F. et al. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. Placenta. 2018;61:89–95. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.11.014
27. Vieira E.E.S., Pereira I.C., Braz A.F. et al. Food consumption of branched chain amino acids and insulin resistance: a systematic review of observational studies in humans. Clin. Nutr. 2020;40:277–281. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.007
28. Saeedi M., Hanson U., Simmons D., Fadl H. Characteristics of different risk factors and fasting plasma glucose for identifying GDM when using IADPSG criteria: a cross-sectional study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2018;18(1):225. DOI: 10.1186/s12884-018-1875-1
29. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C. et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria: a prediction model based on clinical and biochemical variables in early pregnancy. Acta Diabetologica. 2020;57(6):661–671. DOI: 10.1007/s00592-019-01469-5
30. Duo Y., Song S., Zhang Y. et al. Predictability of HOMA-IR for gestational diabetes mellitus in early pregnancy based on different first trimester BMI values. J. Person. Med. 2022;13(1):60. DOI: 10.3390/jpm13010060
31. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. Review. Blood. 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500
32. Старцева Н.М. Анемический синдром при ожирении и гестационном сахарном диабете. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2021;(4):55–61. Startseva N.M. Anemic syndrome in obesity and gestational diabetes mellitus.

- Status Praesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage.* 2021;(4):55:61. (in Russian)
33. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Старцева Н.М. и др. Гестационный сахарный диабет и анемия: контрверсии патогенеза. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(3, Приложение):86–93. Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Startseva N.M. et al. Gestational diabetes mellitus and anaemia: the contraversions of pathogenesis. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(3suppl.):86–93. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13914
 34. Epishkina-Minina A., Khamoshina M. Gestational diabetes mellitus early diagnosis. *J. Perinat. Med.* 2019;47(1):eA346.
 35. Торосян А.О., Гагаев Ч.Г., Логинова Е.В. Прогнозирование гестационного сахарного диабета у женщин с избыточной массой тела и ожирением в ранние сроки беременности. IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение — неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века»: сборник тезисов. М.; 2022. Torosyan A.O., Gagaev Ch.G., Loginova E.V. Prediction of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women in early pregnancy. IX (XXVIII) National Diabetology Congress with international participation “Diabetes mellitus and obesity — non-infectious interdisciplinary pandemics of the 21st century”: collection of abstracts. Moscow; 2022. (in Russian). DOI: 10.14341/conf05-08.09.22-192
 36. Deischinger C., Leitner K., Baumgartner-Parzer S. et al. CTRP-1 levels are related to insulin resistance in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Sci. Rep.* 2020;10(1):17345. DOI: 10.1038/s41598-020-74413-1
 37. Du X., Dong Y., Xiao L. et al. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods. *Ann. Transl. Med.* 2019;7(18):479–479. DOI: 10.21037/atm.2019.08.45
 38. Sriboonvorakul N., Hu J., Boriboonhirunsarn D. et al. Proteomics studies in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022;11(10):2737. DOI: 10.3390/jcm11102737
 39. Li M., Hou X., Zhang R. et al. Role of apolipoprotein E in suppressing oxidative stress in gestational diabetes mellitus patients and mouse model. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2022;159(1):204–212. DOI: 10.1002/ijgo.14076
 40. Zhang C., Bao W., Rong Y. et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19(4):376–390. DOI: 10.1093/humupd/dmt013
 41. Бекбаева И.В. Дифференцированный выбор сроков и методов родоразрешения женщин с гестационным сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2022. 25 с. Bekbaeva I.V. Differentiated choice of timing and methods of delivery for women with gestational diabetes mellitus: abstract. dis. ... cand. med. sci. Moscow; 2022. 25 p. (in Russian) 

Поступила / Received: 31.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.12.2023

Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде

А.Ю. Марьянн¹, А.Н. Карачева¹ ✉, М.А. Рашидова¹, В.И. Бахтаирова², А.Б. Ильина³

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Россия, г. Иркутск

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Иркутск

³ ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; Россия, г. Иркутск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Проанализировать методы лабораторной диагностики, подтверждающие факт однократного и/или хронического употребления алкоголя, детектируемого в течение 28 сут после последнего приема алкоголя, и возможности применения наиболее эффективных методов в скрининге употребления алкоголя беременными и женщинами репродуктивного возраста.

Основные положения. Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы с применением ключевых слов: фетальный алкогольный синдром, фетальное расстройство алкогольного спектра, беременность, биомаркеры употребления алкоголя, фосфатидилэтанол, анализ крови. Обзор составлен по базам данных: Scopus, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, ПИНЦ и др. Материал собран на основе данных обзорных статей, отбор проведен в зависимости от научной ценности, с формированием окончательного списка литературы по релевантности проанализированного материала.

В настоящий обзор было включено 35 статей (36,4% от общего числа найденных записей). Все включенные записи были оригинальными статьями, из которых было 15 проспективных когортных исследований, 20 наблюдательно-описательных исследований. В исследованиях анализировали уровень фосфатидилэтанола (PEth) и другие биомаркеры в крови новорожденных в неонатальной крови и у беременных женщин. В 80% включенных статей PEth оказался более чувствительным методом диагностики, чем другие биомаркеры употребления алкоголя.

Заключение. Беременные женщины, как правило, занижают информацию о своем употреблении алкоголя, что порождает потребность в чувствительных и специфичных биомаркерах. Исследования показывают, что PEth обладает высокой специфичностью в диагностике употребления алкоголя и предоставляет возможность определения факта употребления алкоголя в пренатальном периоде у беременных и в крови новорожденного. Накопленные данные позволяют считать определение PEth в крови перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя как в малых, так и больших дозах, а также хронической алкогольной интоксикации. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение чувствительности, специфичности, пороговых значений PEth при различных режимах употребления спиртных напитков и алкоголизации.

Ключевые слова: алкоголь, беременность, биомаркеры употребления алкоголя, фосфатидилэтанол, биохимические методы, анализ крови.

Для цитирования: Марьянн А.Ю., Карачева А.Н., Рашидова М.А., Бахтаирова В.И., Ильина А.Б. Перспективы использования лабораторных биомаркеров в диагностике употребления алкоголя в пренатальном периоде. Доктор.Ру. 2024;23(2):38–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-38-43

Perspectives in Using of Laboratory Biomarkers in Diagnostics of Alcohol Use in the Prenatal Period

A.Yu. Marjanian¹, A.N. Karacheva¹ ✉, M.A. Rashidova¹, V.I. Bakhtairova², A.B. Ilyina³

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 16 Timiryazeva Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

² Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk, Russian Federation 664003

³ City Ivano-Matreninsk Children's Clinical Hospital; 57 Sovetskaya Str., Irkutsk, Russian Federation 664009

ABSTRACT

Aim. To analyze laboratory diagnostic methods confirming the fact of alcohol consumption in order to determine the possibility of using the most effective methods in screening for the detection of alcohol in the blood of women of reproductive age and pregnant women.

Key points. The analysis of domestic and foreign scientific literature was carried out using the keywords: fetal alcohol syndrome, fetal alcohol spectrum disorder, pregnancy, biomarkers of alcohol consumption, phosphatidylethanol, blood test. The review was compiled according to the databases: Scopus, MedLine, The Cochrane Library, CyberLeninka, RSCI, etc. The material was collected on the basis of the literature data of review articles, the selection was carried out depending on the scientific value, with the formation of the final list of references according to the relevance of the analyzed material.

This review included 35 articles (36.4% of the total number of records found). All entries included were original articles, of which there were 15 prospective cohort studies, 20 observational-descriptive studies. The studies analyzed phosphatidylethanol (PEth), and other biomarkers in newborn blood in neonatal blood and in pregnant women. In 80% of the included articles, PEth was found to be a more sensitive diagnostic tool than other biomarkers of alcohol use.

Conclusion. Pregnant women tend to underreport their alcohol use, which creates a need for sensitive and specific biomarkers. Studies show that PEth has a high specificity in the diagnosis of alcohol use and provides the ability to determine the fact of alcohol consumption

✉ Карачева Анастасия Николаевна / Karacheva, A.N. — E-mail: kalkova_nastyia@mail.ru

in the prenatal period in pregnant women and in the blood of a newborn. In general, the accumulated data allow us to consider the determination of PEth in the blood as a promising marker of episodic alcohol use, both in small and large doses, as well as chronic alcohol intoxication. An urgent task for further research is to study the sensitivity, specificity, threshold values of PEth for various regimens of alcohol consumption and alcoholization.

Keywords: alcohol, pregnancy, alcohol use biomarkers, phosphatidylethanol, biochemical methods, blood test.

For citation: Marianian A.Yu., Karacheva A.N., Rashidova M.A., Bakhtairova V.I., Ilyina A.B. Perspectives in using of laboratory biomarkers in diagnostics of alcohol use in the prenatal period. Doctor.Ru. 2024;23(2):38–43. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-38-43

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире, включая Россию, одной из крайне древних разрушительных привычек в мировой истории является чрезмерное злоупотребление алкоголем. Тяжесть алкогольной ситуации в России определяется не только уровнем, но и характером потребления: преобладанием крепких спиртных напитков, единоразовым употреблением больших количеств алкоголя и пренебрежением закуской.

Один из результатов такого положения — зависимость общей смертности от потребления алкоголя. Расчет «алкогольных» потерь страны показывает, что почти 30% смертей мужчин и 17% смертей женщин связаны со спиртным. Это значит, что в России почти 1/3 мужчин и 1/5 женщин умирают на несколько лет раньше отведенного им срока в связи с употреблением алкоголя.

Большой диапазон всевозможных повреждений организму наносит как острое, так и хроническое отравление алкоголем. Злоупотребление алкоголем приводит к множеству общественных проблем, которые касаются людей, не употребляющих алкоголь: учащение конфликтов, экономические трудности, разрушение семейных ценностей [1].

Одной из актуальнейших проблем современного общества является употребление алкоголя женщиной в пренатальном периоде. Исследования показывают, что алкоголь даже небольшой крепости и в малых дозах может нанести вред плоду [2–4]. Негативное воздействие алкоголя на плод характеризуется развитием множества механизмов: окислительного стресса, апоптоза, модуляции экспрессии генов и нарушения миграции нейронов [5, 6]. Алкоголь влияет на систему перекисного окисления липидов, которая важна для обеспечения клеток энергией. При употреблении алкоголя разлагается в организме на ацетальдегид, который может повредить мембраны клеток и привести к образованию свободных радикалов. Свободные радикалы повреждают молекулы липидов, вызывая их окисление и образование перекисных соединений. Это вызывает повреждение клеток и тканей, а также способствует развитию различных заболеваний [7, 8]. Поэтому изучение проблемы употребления алкоголя беременными женщинами сохраняет свою актуальность и требует неотложного решения [9].

Цель обзора: проанализировать методы лабораторной диагностики, подтверждающие факт однократного и/или хронического употребления алкоголя, детектируемого в течение 28 сут после последнего приема алкоголя, и возможности наиболее эффективных методов в скрининге употребления алкоголя беременными и женщинами репродуктивного возраста.

Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по ключевым словам: фетальный алкогольный синдром, фетальное расстройство алкогольного спектра, беременность, биомаркеры употребления и злоупотребления алкоголя, в том числе в пренатальном периоде, фосфатидилэтанол (PEth), анализ крови. Обзор составлен по базам данных: PubMed, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane, eLibrary, CyberLeninka, РИНЦ и др. Материал собран из списков литературы обзорных статей в соответствии с реко-

мендациями PRISMA за последние 7 лет (с 2017 по 2023 г.). Отбор статей был проведен в зависимости от научной ценности, с формированием окончательного списка литературы по релевантности проанализированного материала. В обзор были включены полные тексты статей на английском и русском языках; интервью и тезисы были исключены.

В настоящий обзор было включено 35 статей (36,4% от общего числа найденных записей; рис. 1). Все включенные записи были оригинальными статьями, из них 15 проспективных когортных исследований, 20 наблюдательно-описательных исследований. В исследованиях анализировали PEth и другие биомаркеры в крови новорожденных в неонатальной крови и у беременных женщин. В 80% включенных статьях PEth оказался более чувствительным методом диагностики, чем другие биомаркеры употребления алкоголя.

МЕТАБОЛИЗМ ЭТАНОЛА

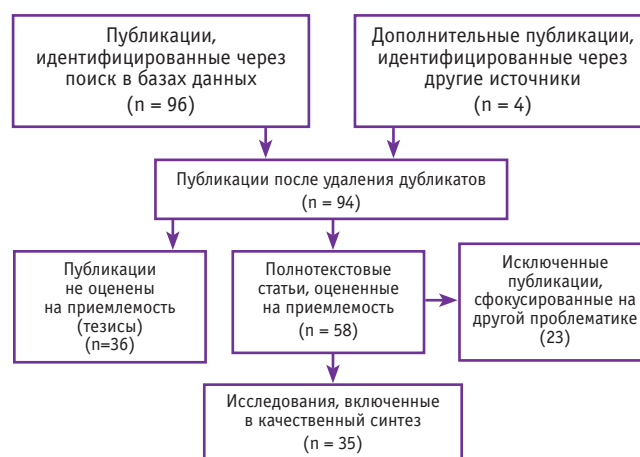
В организме 90% введенного спирта метаболизируется до CO₂ и воды. В печени происходит окисление спирта со скоростью 10 мл/ч. При длительном применении спирта может наблюдаться индукция ферментов метаболизма этанола в печени, при которой скорость инактивации этанола возрастает. Неизменный спирт выделяется легкими, почками и потовыми железами.

Этанол метаболизируется до ацетальдегида двумя основными путями. Алкогольдегидрогеназный путь включается, когда концентрация алкоголя в крови достигает 1–5 ммоль/л. При превышении этого уровня алкоголь метаболизируется микросомальной системой цитохрома P450, функционирующей при участии НАДФН и O₂. При хроническом алкоголизме эта система становится более активной. Этим, вероятно, объясняется ускорение метаболических превращений этанола, о чем говорит повышение содержания в крови как ацетальдегида, так и ацетата.

Последующее окисление ацетальдегида катализируется алькогальдегидрогеназой. Продуктом реакции является

Рис. 1. Схема отбора публикаций

Fig. 1. Publication selection scheme



уксусная кислота, которая далее превращается в ацетил-КоА при участии ацетил-КоА-синтетазы, HSKoA (кофермент А) и АТФ. Затем ацетильный остаток включается в цитратный цикл или используется для синтеза жирных кислот, жиров и холестерина.

Постановка диагноза и выбор правильной стратегии требуют точного знания о количестве и частоте употребляемого человеком алкоголя. Для этого проводится анкетирование пациентов, используются опросники AUDIT, TOKO, TWEAK, позволяющие выявить группы риска среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, с учетом самооценки наблюдаемого человека. Однако информация, полученная таким путем, подвержена субъективизму, т. к. человек зачастую может вносить заведомо ложные данные. Для получения более объективной картины используются биомаркеры, которые более точно указывают на потребление алкоголя человеком. В настоящее время большое количество исследований посвящено изучению прямого биомаркера этанола — PEth с целью получения объективной картины употребления алкоголя. Из-за большого периода полувыведения при употреблении алкоголя он накапливается в крови. В таком случае появляется возможность его детектирования в течение 28 сут после последнего приема [10].

Маркеры можно разделить на две группы: прямые и непрямые. Следует отметить, что отличаются биомаркеры между собой механизмами их патологического повышения, которые во многом определяют их аналитическую специфичность; дозой алкоголя и продолжительностью его употребления, требующихся для повышения концентрации биомаркера; периодом полураспада в организме человека [1]. Кроме того, при хроническом злоупотреблении алкоголя могут меняться биохимические показатели крови: уровень мочевой кислоты, активность ферментов, содержание триглицеридов в сыворотке.

К непрямым биомаркерам относятся ферменты: гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), карбогидратдефицитный трансферрин (CDT).

Метаболиты этанола, такие как этилглюкоронид и фосфатидилэтанол, являются прямыми биомаркерами [10].

Повышение не прямых биомаркеров указывает на тотальное поражение печени, хотя активность АСТ может повышаться при патологии мышц и значительной физической нагрузке, при приеме лекарств. Что касается алкогольного повреждения печени, точность АСТ и АЛТ является низкой по сравнению с ГГТ, поэтому эти маркеры не могут рассматриваться в качестве самостоятельных индикаторов хронического злоупотребления алкоголем [11].

ГГТ представляет собой мембранный гликопротеид, переносящий гамма-глутамил от трипептида глутатиона к различным белкам. Чувствительность ГГТ-теста при хроническом употреблении алкоголя составляет 37–95%, что позволяет использовать его достаточно часто для выявления поражения печени алкоголем. Период полураспада ГГТ составляет в среднем 3 нед, и концентрация ГГТ в сыворотке возвращается к норме после прекращения употребления алкоголя через 4–5 нед. Основным недостатком данного маркера является его достаточно низкая специфичность, т. к. он может повышаться при заболеваниях поджелудочной железы, сахарном диабете 2-го типа, ожирении, гипертонии, хронических заболеваниях печени и почечной недостаточности.

В целом представленные непрямые маркеры употребления алкоголя, несмотря на простоту их определения, нельзя отнести к надежным, обладающим высокой диагностической спе-

цифичностью. Поэтому в настоящее время все шире используется новый маркер — CDT, представляющий собой изоформы белка трансферрина. CDT характеризуется высокими специфичностью и чувствительностью. Уровень маркера увеличивается при употреблении не менее 60–80 г абсолютного этилового спирта в течение 1–2 нед ежедневно. Возвращается значение белка к норме за 2–3 нед. На сегодня CDT является наиболее точным маркером для диагностики хронического потребления алкоголя, обладает наилучшими аналитическими показателями по результатам крупных клинических и валидационных испытаний и может использоваться для реализации профилактической медико-реабилитационной стратегии.

Трансферрин — синтезируется в основном в печени и является сывороточным белком, состоящим из трех структурных доменов. Все три домена отличаются вариабельностью, для диагностики хронического употребления алкоголя наибольшее значение имеет вариабельность белка по структуре цепей N-гликанов. Выделяют 9 изоформ трансферрина, и у здорового человека процентное содержание этих вариантов строго упорядочено. При хроническом злоупотреблении алкоголя гликозилирование белка нарушается, что ведет за собой изменение процентного соотношения его изоформ в сторону повышения уровня низкосиалированных изоформ, называемых также карбогидрат-дефицитным, или CDT.

Кроме того, для выявления употребления алкоголя можно использовать определение метаболита обмена этанола — этилглюкоронида. Концентрация метаболита становится пропорциональной концентрации этанола через 2 ч после приема алкоголя. Образование маркера происходит путем конъюгации этанола с глюкуроновой кислотой при участии фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы. Удобнее определять EtF в моче вплоть до 90 ч после употребления этанола. Чувствительность и специфичность данного маркера не менее 90%, хотя его нельзя рассматривать в качестве биомаркера при хроническом употреблении алкоголя.

Еще одним прямым биомаркером, которому посвящено большое количество исследований, является PEth. Впервые результаты исследований PEth были опубликованы 20 лет назад группой ученых под руководством Allinga.

В норме превращение фосфатидилхолина в фосфатидную кислоту катализирует фермент фосфолипаза D, в присутствии этанола реакция смещается в сторону образования PEth. PEth представляет собой группу изоформ, которые различаются между собой связанными остатками жирных кислот; количественное определение суммы гомологов лучше с общим уровнем PEth, чем измерение каждого в отдельности. Из всех известных способов лабораторной диагностики алкогольной зависимости наиболее перспективным является определение концентрации PEth в крови [12]. PEth представляет собой абнормальный глицерофосфолипид, образующийся в различных тканях в присутствии этанола из фосфолипида клеточной мембраны фосфатидилхолина под действием фосфолипазы D [1]. Из 48 известных гомологов PEth наиболее частыми являются PEth 16:0/18:1 (38%) и PEth 16:0/18:2 (24%). Поскольку в эритроцитах отсутствует система энзиматической деградации PEth, он накапливается в мембране и, следовательно, может служить маркером хронической алкоголизации [13].

Пока не существует достоверной оценки порогов для дифференциации воздержания от умеренного употребления алкоголя и выявления чрезмерного потребления на основе гомологов PEth. Проведены исследования у 300 добровольцев для установления референтных значений PEth, отражающих различные привычки употребления алкоголя.

Образцы крови анализировали на PEth 16:0/18:1 и 16:0/18:2 методом онлайн-жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрией. Результаты сравнивали с опросниками AUDIT-C, с количеством алкоголя, выпитого в течение 2 нед до забора крови, и подвергали статистической оценке. Из 300 добровольцев 4,0% человек сообщили о воздержании от алкоголя (оценка AUDIT-C: 0), PEth в их крови не определялся. Концентрации PEth 16:0/18:1 ниже предела обнаружения 10,0 нг/мл соответствуют воздержанию и легкому употреблению алкоголя (≤ 10 г чистого алкоголя в день). Однако у некоторых добровольцев, классифицированных как «чрезмерно употребляющие алкоголь», результаты PEth были отрицательными. Сочетание самооценки потребления алкоголя и оценки AUDIT-C показало, что отрицательные результаты PEth совпадают с воздержанием или легким употреблением алкоголя. Умеренное потребление алкоголя приводило к PEth 16:0/18:1 от 0 до 112 нг/мл, а для PEth 16:0/18:2 варьировалось от 0 до 670 нг/мл. Более высокие концентрации PEth указывали на чрезмерное употребление алкоголя [14–16].

Обследование, которое в обязательном порядке проводится в Норвегии, заключается в том, что у всех беременных женщин на 12-й неделе гестации определяется уровень PEth в крови, а при отрицательном результате — на 24-й неделе. Собранные данные с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г. В общей сложности на PEth были проанализированы 4533 образца цельной крови от 4067 женщин. В итоге 58 женщин употребляли алкоголь, из них 50 женщин на сроке 12 нед беременности, 3 женщины — на сроке 24 нед, а в 5 случаях сроки были неизвестны. Не выявлено существенных различий в доле женщин с положительными значениями PEth в зависимости от возраста или проживания в сельской местности по сравнению с городом. В итоге в отобранной популяции беременных в Норвегии 1,4% имели положительный образец PEth примерно на 12-й неделе беременности, тогда как 0,4% — примерно на 24-й неделе [17–20]. Таким образом, следует провести дополнительное исследование использования PEth в качестве диагностического инструмента в антенатальном периоде для выявления алкогольных биомаркеров.

В США 2–5% детей школьного возраста страдают от расстройств фетального алкогольного спектра, данные о распространенности пренатального воздействия алкоголя (PAE) могут быть существенно занижены. Работа, проведенная в Техасе, заключалась в том, чтобы определить уровень PEth в пуповинной крови у 1000 младенцев. В исследовании для оценки распространенности PAE в течение 1 мес до родов использовали PEth-irDBS (фосфатидилэтанол в остатках крови пуповины младенцев). Результаты показали, что во всей выборке 8,4% irDBS были положительными на PEth (> 20 нг/мл), что свидетельствует о PAE в течение примерно 1 мес до родов. Наблюдались большие региональные различия, причем в основном городские регионы с высоким средним уровнем дохода демонстрировали самую высокую распространенность. Таким образом, активные усилия по выявлению расстройств фетального алкогольного спектра в сочетании с систематической объективной оценкой PAE следует распространить на национальный уровень, чтобы лучше оценить потребности общественного здравоохранения, необходимые для предоставления адекватных услуг детям, страдающим PAE [21–23].

Для определения PEth используется жидкостная хроматография и масс-спектрометрия в тандеме, но учитывая, что получение всех гомологов PEth затруднено, обычно фокусируются на одном или нескольких отдельных гомологах PEth,

таких как 16:0/18:1 (один из наиболее распространенных видов PEth) [24–26].

Доказано, что образование PEth в крови не зависит от гематологических показателей, и это позволяет использовать его в качестве потенциального маркера хронического и разового употребления алкоголя. Показана возможность детектировать PEth в течение 28 дней после приема алкоголя, что обусловлено большим периодом полувыведения и накоплением маркера при длительном употреблении алкоголя. Теоретически можно предположить 100% специфичность показателя, так как его образование напрямую зависит от содержания этанола в крови [27].

Определение PEth в крови можно использовать для мониторинга стабильности ремиссии алкоголизма и выявления возможных рецидивов, а также для отнесения лиц к группам риска по употреблению алкоголя, особенно у женщин, употребляющих алкоголь во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, PEth является ценным маркером для мониторинга употребления алкоголя во время беременности. Однако в настоящее время его использование ограничено, главным образом, из-за нехватки данных о его специфичности/чувствительности, отсутствия общепринятого порога интерпретации и стандартизации диагностической эффективности различных изоформ.

Имеющиеся данные говорят о преимуществе PEth по сравнению с другими биохимическими маркерами в детекции хронического злоупотребления алкоголем, в отличие от большинства непрямых маркеров, используемых в диагностике злоупотребления алкоголем. Концентрация PEth в плазме крови не зависит от пола, возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Недостатком использования PEth в рутинной клинической практике является методологическая сложность его определения. В настоящее время разработаны различные методы количественного определения PEth, позволяющие детектировать как суммарное его количество, так и отдельные его гомологи в низких концентрациях. Наиболее чувствительным методом идентификации и количественного определения отдельных гомологов PEth является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии.

Накопленные данные позволяют считать определение PEth в крови перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя в больших дозах, а также хронической алкогольной интоксикации. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение чувствительности, специфичности, пороговых значений PEth при различных режимах алкоголизации, а также в зависимости от пола, возраста и сопутствующего заболевания.

Анализ литературных данных говорит о значительной вариабельности референтного порога концентрации PEth для дискриминации различных уровней потребления алкоголя, что усложняет его использование в качестве биохимического маркера злоупотребления алкоголем. Вариабельность референтного порога концентрации PEth может быть обусловлена различными неучтенными переменными, такими как индивидуальные различия в скорости его образования (определяется активностью фосфолипазы D) и элиминации PEth, возможностью образования PEth *in vitro*, различиями в используемых аналитических методах и определяемых гомологах, паттернов потребления, надежностью самоотчетов потребления алкоголя.

За рубежом с целью сохранения здоровья нации проводится ряд мероприятий, включающих в себя составление генетического паспорта женщин репродуктивного возраста для снижения риска развития наследственного заболевания, а также определение биомаркеров употребления алкоголя в крови

у беременных женщин в I и II триместрах. На наш взгляд, эти мероприятия необходимо проводить и в пределах России, т. к. употребление алкоголя женщиной во время беременности и соответственно, негативное влияние на развитие плода, является одной из серьезных проблем нашего времени.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Марьянян А.Ю., Бахтаирова В.И. — концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение публикации; Рашидова М.А., Ильина А.Б. — сбор и обработка материала, поиск российских и зарубежных исследований в российских и международных базах данных; Карачева А.Н. — анализ данных опубликованных исследований, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Marjanian A.Yu., Bakhtairova, V.I. — the concept and design of the study, editing and approval of the publication; Rashidova, M.A., Ilyina, A.B. — collection and processing of material, search of Russian and foreign studies in Russian and international databases; Karacheva, A.N. — analysis of data from published studies, writing the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Марьянян Анаит Юрьевна / Marjanian, A.Yu. — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 2584-6861. <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>. E-mail: anait_24@mail.ru

Карачева Анастасия Николаевна / Karacheva, A.N. — аспирант и лаборант-исследователь лаборатории социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 3082-0796. <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>. E-mail: kalkova_nastya@mail.ru


Рашидова Мария Александровна / Rashidova, M.A. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 1361-0840. <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>. E-mail: rashidovama@mail.ru

Бахтаирова Вера Ильинична / Bakhtairova, V.I. — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой химии и биохимии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1980-8219. <https://orcid.org/0009-0002-7670-8366>. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Ильина Алёна Борисовна / Ilyina, A.B. — врач-невролог, заведующая психоневрологическим отделением ОГАУЗ ГИМДКБ. 664009, Россия, Иркутск, ул. Советская, д. 57. <https://orcid.org/0000-0002-5444-5086>. E-mail: aleniilina_24@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хапкина А.В., Михайлова А.В., Илюхина Д.М., Желткова Л.А. Использование лабораторных биомаркеров в диагностике хронического злоупотребления алкоголем. *Известия ТулГУ. Естественные науки.* 2019;(4):45–57. *Khapkina A.V., Mikhailov A.V., Ilyukhin D.M., Zheltkova L.A. Use of laboratory biomarkers in the diagnostics of chronic abuse of alcohol. News of the Tula state university. Natural sciences.* 2019;(4):45–57.
- Марьянян А.Ю., Молчанова Е.В., Акудович Н.В., Калькова А.Н. Важность создания программ абилитации для детей с фетальным алкогольным синдромом и расстройствами фетального алкогольного спектра. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(2):142–148. *Marianian A.Yu., Molchanova E.V., Akudovich N.V., Kalkova A.N. The importance of creating habilitation programs for children with fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders. Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(2):142–148. (in Russian). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.16
- Марьянян А.Ю., Калькова А.Н., Акудович Н.В. Влияние алкоголя на биоэлементный статус беременных женщин, употребляющих алкоголь в пренатальном периоде. *Акушерство и гинекология.* 2021;(10):21–30. *Maryanyan A.Yu., Kalkova A.N., Akudovich N.V. The influence of alcohol on the bioelemental status of pregnant women who drink alcohol in the prenatal period. Obstetrics and gynecology.* 2021;(10):21–30. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.10.21-30
- Марьянян А.Ю., Калькова А.Н. Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16(1):48–57. *Marianian A.Yu., Kalkova A.N. A current view on the alcohol-related teratogenic effects during pregnancy. Potential preventive measures. Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(1):48–57. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.254
- Marianian A., Atalyan A., Bohora S. et al. The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and growth, health, and developmental outcomes. *Journal of Birth Defects Research.* 2020;(1):40–53. DOI: 10.1002/bdr2.1582
- Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Rychkova L.R. et al. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: Ethnic aspects. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;120(S1):S60. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.199
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободно-радикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017;16(4):16–29. *Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(4):16–29. (in Russian). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
- Никитина О.А., Марьянян А.Ю., Колесникова Л.И. Окислительный стресс при ВИЧ-инфекции и ее влияние на женскую репродуктивную систему и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020;69(4):61–72. *Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Kolesnikova L.I. Oxidative stress in HIV infection and its effects on the female reproductive system and pregnancy. Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(4):61–72. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD69451-72
- Зиганшин А.М., Ящук А.Г., Мулюков А.Р. и др. Влияние алкоголя на пренатальное развитие плода. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(4):5–12. *Ziganshin A.M., Yashchuk A.G., Mulykov A.R. et al. Influence of alcohol on prenatal development of the foetus. Siberian Medical Review.* 2022;(4):5–12. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2022-4-5-12
- Петухов А.Е., Надеждин А.В., Богстранд С.Т. и др. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем. *Наркология.* 2017;(2):42–47. *Petukhov A.E., Nadezhdin A.V., Bogstrand S.T. et al.*

- Phosphatidylethanol as the new alcohol abuse biomarker. *Narcology*. 2017;(2):42–47. (in Russian). DOI: 10.17116/sudmed201760523-26
11. Мяжкова М.А., Пушкина В.В., Петроченко С.Н. и др. Определение маркеров хронического злоупотребления алкоголем методом капиллярного электрофореза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(12):1640–1643. Myagkova M.A., Pushkina V.V., Petrochenko S.N., Morozova V.S. Determination marker of chronic alcohol abuse by capillary elektroforesis. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;(12):1640–1643. (in Russian)
 12. Walther L., Lof E., Hansson T. et al. Phosphatidylethanol is superior to carbohydrate-deficient transferrin and γ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2015;39(11):2200–2208. DOI: 10.1111/acer.12883
 13. Andresen-Streichert H., Müller A., Glahn A. et al. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch Arztebl. Int.* 2018;115(18):309–315. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0309
 14. Schröck A., Wurst F.M., Thon N., Weinmann W. Assessing phosphatidylethanol (PEth) levels reflecting different drinking habits in comparison to the alcohol use disorders identification test — C (AUDIT-C). *Drug Alcohol Depend.* 2017;178:80–86 doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.04.026
 15. Casati S., Ravelli A., Angeli I. et al. An automated sample preparation approach for routine liquid chromatography tandem-mass spectrometry measurement of the alcohol biomarkers phosphatidylethanol 16:0/18:1, 16:0/16:0 and 18:1/18:1. *J. Chromatogr. A*. 2019;1589:1–9.
 16. Hakim F., Wiart J.F., Menard O. et al. Phosphatidylethanol blood analysis. *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2019;77(6):638–644.
 17. Finanger T., Spigset O., Gråwe R.W. et al. Phosphatidylethanol as blood biomarker of alcohol consumption in early pregnancy: an observational study in 4,067 pregnant women. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2021;45(4):886–892. DOI: 10.1111/acer.14577
 18. Baldwin A.E., Hayes N., Ostrander E. et al. Phosphatidylethanol levels in postpartum women and their newborns in Uruguay and Brazil. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2020;44(6):1292–1299. DOI: 10.1111/acer.14339
 19. Trius-Soler M., Pratico G., Gurdeniz G. et al. Biomarkers of moderate alcohol intake and alcoholic beverages: a systematic literature review. *Genes Nutr.* 2023;18(1):7. DOI: 10.1186/s12263-023-00726-1
 20. Jones J. Toxicology as a diagnostic tool to identify the misuse of drugs in the perinatal period. *Front. Pediatr.* 2023;10:1071564. DOI: 10.3389/fped.2022.1071564
 21. Bakhireva LN. Growing potential and remaining uncertainties in assessing prenatal alcohol exposure in dry blood spots. *Pediatr. Res.* 2020;88(2):159–160. DOI: 10.1038/s41390-020-0936-0
 22. Bakhireva L.N., Sharkis J., Shrestha S. et al. Prevalence of prenatal alcohol exposure in the state of Texas as assessed by phosphatidylethanol in newborn dried blood spot specimens. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2017;41(5):1004–1011. DOI: 10.1111/acer.13375
 23. Helander A., Hermansson U., Beck O. Dose–response characteristics of the alcohol biomarker phosphatidylethanol (PEth) — a study of outpatients in treatment for reduced drinking. *Alcohol Alcohol.* 2019;54:567–573. DOI: 10.1093/alcalc/agz064
 24. Wang S., Yang R., Ji F. et al. Sensitive and precise monitoring of phosphatidylethanol in human blood as a biomarker for alcohol intake by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction combined with liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2017;166:315–320. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.01.083
 25. Aboutara N., Jungen H., Szewczyk A. et al. Analysis of six different homologues of phosphatidylethanol from dried blood spots using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2021;13(1):140–147. DOI: 10.1002/dta.2910
 26. Liu Z., Dong J., Li H. et al. Determination of phosphatidylethanol in whole-blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry based on intelligent scheduled time-zone acquisition technology and the application to population level survey. *Se Pu.* 2023;41(2):131–141. DOI: 10.3724/SP.J.1123.2022.06025
 27. Nguyen V.L., Fitzpatrick M. Should phosphatidylethanol be currently analysed using whole blood, dried blood spots or both? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019;57(5):617–622. DOI: 10.1515/cclm-2018-0667 

Поступила / Received: 04.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.06.2023

Поздние преждевременные спонтанные роды: версии и контраверсии

С.В. Апресян^{1,2} ✉, З.В. Зюкина¹

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Изучить современные представления о поздних преждевременных спонтанных родах, выявить нерешенные вопросы и обозначить задачи для дальнейшего исследования по указанной теме.

Основные положения. Проблема поздних преждевременных родов занимает лидирующую позицию в современном акушерстве и перинатологии. Отсутствие однозначного мнения и одинаковых подходов в прогнозировании поздних преждевременных спонтанных родов препятствует созданию единого алгоритма действий по их предупреждению. В статье представлена актуальная информация о маркерных сывороточных белках и транскриптомном анализе плаценты, а также освещены некоторые аспекты патогенеза преждевременных родов на модели нарушения фетоплацентарного гомеостаза.

Заключение. Для снижения риска неблагоприятных исходов поздних преждевременных спонтанных родов необходимо создание четких критериев их прогнозирования и ранней диагностики, а также своевременное выполнение организационных и лечебных мероприятий данного акушерского осложнения.

Ключевые слова: поздние преждевременные спонтанные роды, маркерные сывороточные белки, ассоциированный с беременностью протеин А, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, экспрессия генов.

Для цитирования: Апресян С.В., Зюкина З.В. Поздние преждевременные спонтанные роды: версии и контраверсии. Доктор.Ру. 2024;23(2):44–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-44-48

Late Premature Spontaneous Delivery: Versions and Contraversions

S.V. Apresyan^{1,2} ✉, Z.V. Zyukina¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russian Federation 117198

² City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev; 15 Lenskaya Str., Moscow, Russian Federation 129327

ABSTRACT

Aim. To study modern ideas about late premature spontaneous labor, identify unresolved issues and identify tasks for further research on this theme.

Key points. The problem of late premature labor occupies a leading position in modern obstetrics and perinatology. Currently, there is no single opinion and no identical approaches in predicting late premature spontaneous labor. This prevents the creation of a single algorithm of actions to prevent them. The article presents up-to-date information on the marker serum proteins and transcriptomic analysis of the placenta, as well as highlights some aspects of the pathogenesis of premature labor on the model of fetoplacental homeostasis disorders.

Conclusion. To reduce the risk of adverse outcomes of late premature spontaneous labor, it is necessary to create clear criteria for their prediction and early diagnosis, as well as timely implementation of organizational and therapeutic measures for this obstetric complication.

Keywords: late premature spontaneous labor, marker serum proteins, pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, gene expression.

For citation: Apresyan S.V., Zyukina Z.V. Late premature spontaneous delivery: versions and contraversions. Doctor.Ru. 2024;23(2):44–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-44-48

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения и пристального внимания к проблеме преждевременных родов (ПР) определяется отсутствием тенденции к снижению их частоты. Обзор литературы показал, что прогноз, этиология, патогенез и диагностика данного акушерского осложнения являются недостаточно изученными и противоречивыми. Проблема поздних ПР (ППР) занимает лидирующую позицию в современном акушерстве и перинатологии. В настоящее время не существует однозначного

мнения и идентичных подходов в прогнозировании самопроизвольных ППР (ППСР). Это препятствует созданию единого алгоритма действий по их предотвращению.

По данным Всемирной организации здравоохранения¹, ежегодно в мире преждевременно рождается около 15 млн детей, что составляет более 10% всех рожденных, и почти 1 млн из них умирает в результате осложнений при ПР. Распространенность ПР варьирует от 5 до 18% в 184 странах, при этом в России она остается относительно стабильной

✉ Апресян Сергей Владиславович / Apresyan, S.V. — E-mail: sapresyan@mail.ru

¹ World Health Organization, Geneva. WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/11/17/default-calendar/launch-of-the-who-recommendations-for-care-of-the-preterm-or-low-birth-weight-infant>

в течение последних 10 лет (не превышает 5%) и в 2020 г. составила 59,9 тыс. новорожденных от общего количества родов (1220,8 тыс. новорожденных) [1, 2]. Это свидетельствует, вероятно, не о достижениях в борьбе с ПР, а об особенностях учета — игнорировании и недоучете новорожденных, появившихся на свет раньше срока, особенно родившихся мертвыми или погибших в первые часы жизни [3].

ППР относятся к одной из нерешенных мировых проблем современного акушерства и перинатологии. На долю ППР (34⁰–36⁶ нед) приходится в среднем 70–75% ПР [4]. При этом большинство ППР в соответствии с причиной их возникновения являются спонтанными (60%), возникающими либо в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре (35%), либо в результате излития околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25%) [5]. Остальные 40% приходятся на индуцированные ППР по показаниям со стороны плода и/или матери.

Несмотря на то что рожденные на сроке 34⁰–36⁶ нед дети по своим антропометрическим и клиническим данным сходны с доношенными новорожденными, они имеют более высокие показатели заболеваемости как в раннем неонатальном периоде, так и в долгосрочной перспективе [6]. У новорожденных позднего недоношенного гестационного возраста наиболее часто встречаются респираторные и инфекционно-воспалительные заболевания, гипербилирубинемия, гипогликемия, неврологические и метаболические нарушения, проблемы питания и вскармливания [7]. Наблюдение за поздними недоношенными новорожденными сопряжено с недооценкой их клинического состояния со стороны медицинского персонала². Согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2015)³ и протоколам Американской ассоциации гинекологов (ACOG, 2021) [8], основной вектор внимания направлен на улучшение качества оказания помощи беременным при угрожающем преждевременном родоразрешении до срока 34⁰ нед. Видимо, это обусловлено тем, что выживаемость детей, родившихся в срок, отличается не более чем на 1% от таковой у поздних недоношенных новорожденных. Таким образом, увеличение числа поздних недоношенных новорожденных тесно связано с пролонгированием беременности по акушерским показаниям до 34⁰ нед.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОЗДНИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ САМОПРОИЗВОЛЬНЫХ РОДОВ

Множество разноплановых исследований направлены на расширение знаний об этиологии и патогенезе ПР, стратификацию риска их развития, создание новых высокочувствительных и высокоспецифичных методов диагностики данного осложнения и пролонгирования беременности, однако существенного снижения частоты ПР за последние 50 лет добиться не удалось [9]. Остаются высокими затраты на выхаживание недоношенных детей [10]. Разработку профилактических мероприятий ПР усложняет многокомпонентность проблемы и выход ее за медицинские рамки [3]. Несмотря на активное изучение ПР как проблемы мирового масштаба, не существует единой концепции прогнозирования ППР [1, 11]. Следовательно, не до конца ясен алгоритм действий по их предупреждению.

В настоящий момент выделяют основные причинные факторы ППР [12]: наличие инфекции; истмико-цервикальная недостаточность; тромбофилические нарушения, приводящие к отслойке нормально или низко расположенной плаценты и тромбозам в ней; аномалии развития и травмы матки; стресс беременной и/или плода, который обусловлен наличием как осложненной текущей беременности, в том числе плацентарной недостаточности, так и экстрагенитальных заболеваний; факторы, ведущие к перерастяжению матки. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения вызывает неоспоримый интерес у исследователей в области прикладной и фундаментальной медицины, поскольку увеличивает риск ПР, негативно сказывается на росте плода и приводит к задержке его развития [13].

Комбинированный скрининг I триместра осуществляется в установленные сроки (11⁰–13⁶ нед гестации) [14] и необходим для выявления женщин высокой группы риска по преэклампсии, а также плодов с хромосомными аномалиями и пороками развития [15]. К первому пренатальному скринингу относятся ультразвуковое исследование и анализ крови на определение биохимических материнских сывороточных маркеров — связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)⁴.

Результаты материнских сывороточных маркеров биохимического скрининга I триместра выражают в МоМ (от англ. multiples of median — значение, показывающее то, насколько от медианы отклоняется индивидуальный результат теста). Для медиан референсными значениями являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [16].

РАРР-А относится к классу металлопротеиназ и содержит в своей структуре цинк [17]. РАРР-А вырабатывается при беременности в наружном слое плаценты и в децидуальной оболочке за счет клеток соединительной ткани; в сыворотке крови женщины обнаруживается в виде высокомолекулярной белковой фракции. Фермент РАРР-А имеет способность отщеплять от инсулиноподобного фактора роста (ИФР) белковые фрагменты, а также повышать биологическую активность ИФР, опосредуя инвазию трофобласта в децидуальную оболочку [18]. Благодаря регулировке транспорта глюкозы и аминокислот в ворсинах хориона РАРР-А обеспечивает полноценный рост и развитие плаценты [18]. В первые дни после имплантации РАРР-А начинает определяться в сыворотке крови беременной. В норме его уровень повышается в соответствии с гестационным возрастом, удваиваясь каждые 3–4 дня на протяжении первых 12 нед беременности. Максимального уровня концентрация РАРР-А достигает к концу III триместра беременности [19].

Опубликовано множество статей, касающихся изучения материнских маркерных сывороточных белков при ППР. Известно, что изменение их концентрации в крови при проведении биохимического скрининга в I триместре (11⁰–13⁶ нед гестации) у морфологически и хромосомно нормальных плодов приводит к акушерским осложнениям: преэклампсии, выкидышу, ПР, задержке роста плода и маловесности к сроку гестации. Интересно, что при физиологическом течении беременности высокому уровню β-ХГЧ соответствуют высокие концентрации РАРР-А и наоборот [20]. Таким образом,

² ВОЗ. Преждевременные роды. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

³ World Health Organization, WHO Library Cataloguing-in-Publication. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015. P. 98. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1

⁴ Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Акушерство и гинекология"».

в норме наблюдаются однонаправленные изменения концентраций материнских сывороточных маркеров. Осложненное течение беременности позволяют прогнозировать разнонаправленные изменения этих данных. Поэтому имеющиеся знания могут представлять прогностическую ценность для выявления высоких групп риска беременных женщин по развитию вышеуказанных акушерских осложнений на основании результатов комбинированного первого скрининга с оценкой материнских маркерных сывороточных белков [20].

Исследования А.Н. Маркеловой и соавт. показали, что у пациенток со сниженной концентрацией PAPP-A и пониженным уровнем β -ХГЧ выявлялись нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии на 28–32 нед беременности [17]. Наиболее важное значение имеет сочетание снижения концентрации PAPP-A с пониженным пульсационным индексом маточных артерий в сроки проведения комбинированного скрининга I триместра, что повышает диагностическую значимость прогнозирования развития ППСР, преэклампсии и задержки роста плода в 3–4 раза [20, 21].

Не может остаться незамеченной распространенность диагноза «угроза ПР», который обычно определяется по субъективным признакам и является частой причиной необоснованной госпитализации беременных [22]. Имеются убедительные данные о том, что новорожденные, родившиеся доношенными после истинной угрозы ПР, с большей вероятностью будут маленькими для гестационного возраста и будут подвергаться большему риску нарушений нервной системы [23], синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [24] и аутизма [25]. Кроме того, в их плацентах чаще отмечаются изменения, характерные для нарушенной перфузии сосудов [26, 27].

В ходе исследования Р. Prasad и соавт. в плазме крови беременных были определены концентрации PAPP-A, PAPP-A2 и инсулиноподобного фактора роста (ИФР) 1 и 4 [22]. У женщин с угрозой ПР в течение беременности (независимо от исхода родов) выявлялись более низкие средние концентрации PAPP-A2 и ИФР-1 в плазме крови ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой [22].

Таким образом, при истинной угрозе ПР задействуется система ИФР и подтверждается мнение о том, что это состояние является патологическим даже для тех женщин, которые родили в срок. Эти наблюдения позволяют предположить, что истинная угроза ПР может прогнозировать дальнейшие осложнения текущей беременности со стороны как плода, так и материнского организма.

Крупное исследование V. Giorgione и соавт., включавшее 11 437 женщин, продемонстрировало интересные результаты [28]. Женщины, родившие преждевременно, по сравнению с теми, кто родил в срок, имели более высокий риск преждевременной тромбоэмболии легочной артерии (19,4 и 6,6% соответственно; $p < 0,0001$), более высокое среднее артериальное давление (87,7 и 86,0 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,0001$), более высокие показатели пульсационного индекса маточных артерий (0,99 и 0,92 МоМ соответственно; $p < 0,0001$) и более низкие показатели PAPP-A (0,89 и 1,08 МоМ соответственно; $p < 0,0001$) [28]. Важно, что у женщин с ППСР во время комбинированного скрининга I триместра концентрации PAPP-A были ниже, а показатели пульсационного индекса маточных артерий, наоборот, выше по сравнению с теми, кто родил в срок [29]. Кроме того, при ППСР признаки нарушения кровообращения плацентарного ложа и физиологической трансформации миоэластических сегментов спиральных артерий по доплерометрии выявлялись чаще [28, 30].

Плацентарный фактор роста (PlGF) экспрессируется преимущественно в плаценте и относится к семейству эндотелиальных факторов роста [31]. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) представляет собой белок, играющий важную роль в формировании сосудистой сети эмбриона [32]. При этом PlGF и sFlt-1 по-разному экспрессируются в плаценте во время беременности. sFlt-1 ингибирует процесс ангиогенеза, а также благодаря своим адгезивным свойствам взаимодействует с рецепторсвязывающими доменами PlGF и эндотелиальных факторов роста, блокирует их на поверхности клеток и приводит к эндотелиальной дисфункции при повышении своей экспрессии [33].

S. Hussein и соавт. провели исследование, в котором у женщин с ПР и с доношенной беременностью изучали экспрессию PlGF и sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF [34]. Установлено, что при ПР по сравнению с контрольной группой как sFlt-1 ($p = 0,0014$), так и PlGF ($p = 0,0032$) были значительно снижены, в то время как значительно ($p = 0,0008$) увеличено было соотношение sFlt-1/PlGF [34].

В исследовании С.Р.Н. Chiu и соавт. было включено 9298 случаев одноплодной беременности. Интересно, что медиана показателей PlGF и PAPP-A была значительно снижена как у женщин со спонтанными ПР на сроке < 37 нед, так и у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек вне зависимости от срока родоразрешения [29].

Аналогичные результаты продемонстрированы в ряде других исследований [35, 36]. Таким образом, снижение экспрессии sFlt-1, PlGF и PAPP-A и диаметрально противоположное повышение соотношения sFlt-1/PlGF может являться потенциальным биомаркером для прогнозирования ПР, в том числе ППСР.

В настоящее время активно проводятся исследования с применением «миксных» технологий. Благодаря полученным данным удалось выявить гены и изменения транскриптома в периферической крови беременных, которые могут расширить спектр неинвазивной диагностики ПР. При проведении транскриптомного анализа плаценты у женщин с ПР С. Couture и соавт. обнаружили 102 дифференциально экспрессируемых гена [37]. Также при ПР было выявлено повышение CD3⁺-клеток и подмножеств моноцитов и снижение количества CD3⁺-клеток наряду с Th17-подмножествами CD4⁺-лимфоцитов, увеличение содержания в плазме, плаценте и плодных оболочках (в первую очередь в амнионе) провоспалительных медиаторов: интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α [37].

Исследование А.Г. Paquette и соавт. было направлено на идентификацию генов, экспрессия которых в плаценте связана с ранними и поздними спонтанными ПР [5]. В общей сложности исследователи идентифицировали 1728 генов, 9 из которых были значительно снижены при ПР, и наиболее сильные ассоциации были связаны с плацентарной экспрессией *IL1B*, *ALPL* и *CRLF1*. Учеными было выявлено снижение экспрессии указанных генов в ключевых сигнальных путях, которые необходимы для роста и функционирования плаценты, что может быть связано с этиологией спонтанных ПР [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос о маркерных сывороточных белках при ППСР из-за большого количества противоречий и отсутствия убедительной доказательной базы остается открытым, дискуссионным и контраверсионным. Исследования, пытающиеся пролить свет на этот вопрос, носят преимущественно экспериментальный характер. Медицинские и социально-экономические

проблемы, ассоциированные с ППР, определяют актуальность в углублении изучения клинико-анамнестических факторов риска ППСР.

Создание статистически обоснованных критериев прогнозирования и ранней диагностики ППСР с применением

малоинвазивных и неинвазивных методов обследования и своевременное выполнение организационных и лечебных мероприятий дадут возможность снизить риск неблагоприятных исходов ППСР как для плода и новорожденного, так и для женщины.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Апресян С.В. — обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Зюкина З.В. — поиск и обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Apresyan, S.V. — manuscript preparation, analytical processing of the text, approval of the manuscript for publication; Zykina, Z.V. — thematic publications search and reviewing, processing and writing the text of the manuscript, analytical processing of the text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования. This research received no external funding.

Об авторах / About the authors

Апресян Сергей Владиславович / Apresyan, S.V. — д. м. н., доцент, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ»; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2097-9928. <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. E-mail: sapresyan@mail.ru

Зюкина Зоя Викторовна / Zykina, Z.V. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1916-3300. <https://orcid.org/0000-0002-2756-1962>. E-mail: zoya.zukina@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fente B.M., Asaye M.M., Tesema G.A., Gudayu T.W. Development and validation of a prognosis risk score model for preterm birth among pregnant women who had antenatal care visit, Northwest, Ethiopia, retrospective follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):732. DOI: 10.1186/s12884-023-06018-1
- Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Здоровоохранение в России. 2021: Стат.сб. М.; 2021. 171 с. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A. et al. *Healthcare in Russia*. 2021: Statistical collection. Moscow; 2021. 171 p. (in Russian)
- Предиктивное акушерство. под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. М.; 2021. 520 с. V.E. Radzinskiy, S.A.Knyazev, I.N. Kostin (eds.). *Predictive obstetrics*. Moscow; 2021. 520 p. (in Russian)
- Peter S., Peter S. Preterm birth. *Int. J. Sci. Res*. 2021;10(7):70–71. DOI: 10.36106/ijsr/5402527
- Paquette A.G., MacDonald J., Bammler T. et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2023;228(1):73.e1–73.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.015
- Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Цехоева Т.К. и др. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(1):65–75. Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Tsechoeva T.K. et al. *Late premature newborns in increased attention. Literature review. Part 2. Features of the morbidity of late premature newborns*. *Neonatology: news, opinions, education*. 2023;11(1):65–75. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-65-75
- Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В. и др. Поздние недоношенные новорожденные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 1. Дискуссии по поводу пролонгирования беременности и целесообразности антенатальной профилактики дистресс-синдрома на поздних сроках беременности. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(2):62–69. Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Zubkov V.V. et al. *Late premature newborns in increased attention. Literature review. Part 1. Discussions on prolongation of pregnancy and the expediency of antenatal prevention of distress syndrome in late pregnancy*. *Neonatology: news, opinions, education*. 2022;10(2):62–69. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-3-00-00
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet. Gynecol*. 2021;138(1):e35–e39. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004447
- Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37. Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. *Premature birth is an unsolved problem of the XXI century*. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020;27(4):27–37. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37
- Макаренцева А.О. Достижения перинатальной реформы и резервы дальнейшего сокращения младенческой смертности в России. Демографическое обозрение. 2023;10(3):62–81. Makarentseva A.O. *Achievements of perinatal reform and reserves for further reduction of infant mortality in Russia*. *Demographic overview*. 2023;10(3):62–81. (in Russian). DOI: 10.17323/demreview.v10i3.17970
- Kim J.I. Development and validation of the 23-item preterm birth risk assessment scale — Korean version. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):668. DOI: 10.1186/s12884-023-05975-x
- Акушерство. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие; под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.; 2021. 736 с. Radzinskiy V.E., Fuks A.M. (eds.) *Obstetrics. A guide to practical exercises: textbook*. Moscow; 2021: 736 p. (in Russian). DOI: 10.33029/9704-6029-0-OBS-2020-1-736
- Обидова В.Л. Особенности фетоплацентарной системы при преждевременных родах (литературный обзор). *Экономика и социум*. 2023;107–1(4):438–444. Obidova V.L. *Features of the fetoplacental system in preterm labor (literature review)*. *Economy and society*. 2023;107–1(4):438–444. (in Russian)
- ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Клинические рекомендации «Нормальная беременность». 2020. *Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Normal pregnancy. Clinical guidelines*. 2020. (in Russian)
- Aldred S.K., Takwoingi Y., Guo B. et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests

- for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;15(3):CD012599. DOI: 10.1002/14651858.CD012599
16. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М. и др. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β-ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(1):25–33. Tsibizova V.I., Govorov I.E., Pervunina T.M. et al. Prenatal screening of the first trimester in multiple pregnancies. Part I: comparative analysis of serum PAPP-A and β-HCG proteins in pregnancy that occurred spontaneously or as a result of in vitro fertilization. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2020; 14 (1): 25–33. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.25-33
 17. Маркелова А.Н., Мурадян М.М., Павленко К.И. Оценка возможности использования показателей биохимического скрининга с целью диагностики развития осложнений беременности. В кн.: *Актуальные проблемы медицинской науки и образования: материалы VII Международной научной конференции.* Пенза; 2019:309–313. Markelova A.N., Muradyan M.M., Pavlenko K.I. Assessment of the possibility of using biochemical screening indicators to diagnose the development of pregnancy complications. In: *Current problems of medical science and education: materials of the VII International Scientific Conference.* Penza; 2019: 309–313. (in Russian)
 18. Рябова Е.С., Бадалова Л.М. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих. *Вестник новых медицинских технологий.* 2017;24(4):131–136. Ryabova E.S., Badalova L.M. The level of PAPP-A in the first trimester and the outcome of pregnancy in first-time mothers. *Bulletin of new medical technologies.* 2017;24(4):131–136. (in Russian). DOI: 10.12737/article_5a38fa22b94109.69590302
 19. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Князев П.В. Обмен опытом. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения. *Пренатальная диагностика.* 2018;17(3):261–266. Medvedev M.V., Altynnik N.A., Knyazev P.V. Exchange of experience. Prognosis and prevention of preeclampsia and fetal growth retardation at 11–14 weeks of pregnancy: analysis of 1001 observations. *Prenatal diagnosis.* 2018;17(3):261–266. (in Russian)
 20. Кучукова О.И., Цибизова В.И., Первунина Т.М. Биохимические маркеры первого триместра в прогнозировании акушерских осложнений. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(2):93–97. Kuchukova O.I., Tsibizova V.I., Pervunina T.M. Biochemical markers of the first trimester in the prediction of obstetric complications. *Russian Journal of Personalized Medicine.* 2023;3(2):93–97. (in Russian). DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-93-97
 21. Черепанова Н.А., Замалева Р.С., Мальцева Л.И. и др. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин. *Практическая медицина. Акушерство и гинекология.* 2016;93(1):63–67. Cherepanova N.A., Zamaleeva R.S., Mal'tseva L.I. et al. New possibilities for predicting fetal development delay in women. *Practical medicine. Obstetrics and gynecology.* 2016;93(1):63–67. (in Russian)
 22. Prasad P., Romero R., Chaiworapongsa T. et al. Further evidence that an episode of premature labor is a pathologic state: involvement of the insulin-like growth factor system. *Fetal Diagn. Ther.* 2023;50(4):236–247. DOI: 10.1159/000530862
 23. Paules C., Pueyo V., Martí E. et al. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216(2):157.e1–157.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.022
 24. Navalón P., Ghosn F., Ferrín M. et al. Are infants born after an episode of suspected preterm labor at risk of attention deficit hyperactivity disorder? A 30-month follow-up study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(5):757.e1–757.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.05.065
 25. Ghosn F., Navalón P., Pina-Camacho L. et al. Early signs of autism in infants whose mothers suffered from a threatened preterm labor: a 30-month prospective follow-up study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2022;31(7):1–13. DOI: 10.1007/s00787-021-01749-y
 26. Jaiman S., Romero R., Pacora P. et al. Disorders of placental villous maturation are present in one-third of cases with spontaneous preterm labor. *J. Perinat. Med.* 2021;49(4):412–430. DOI: 10.1515/jpm-2020-0138
 27. Visser L., van Buggenum H., van der Voorn J.P. et al. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34(17):2759–2764. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670811
 28. Giorgione V., Quintero Mendez O., Pinas A. et al. Routine first-trimester pre-eclampsia screening and risk of preterm birth. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;60(2):185–191. DOI: 10.1002/uog.24915
 29. Chiu C.P.H., Feng Q., Chaemsaitong P. et al. Prediction of spontaneous preterm birth and preterm prelabor rupture of membranes using maternal factors, obstetric history and biomarkers of placental function at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;60(2):192–199. DOI: 10.1002/uog.24917
 30. Rode L., Wulff C.B., Ekelund C.K. et al. First-trimester prediction of preterm prelabor rupture of membranes incorporating cervical length measurement. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023;284:76–81. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.03.003
 31. Wu W.B., Xu Y.Y., Cheng W.W. et al. Decreased PGF may contribute to trophoblast dysfunction in fetal growth restriction. *Reproduction.* 2017;154(3):319–329. DOI: 10.1530/REP-17-0253
 32. Muttukrishna S., Swer M., Suri S. et al. Soluble flt-1 and PlGF: new markers of early pregnancy loss? *PLoS One.* 2011;6(3):e18041. DOI: 10.1371/journal.pone.0018041
 33. Miyake T., Kumasawa K., Sato N. et al. Soluble VEGF receptor 1 (sFLT1) induces non-apoptotic death in ovarian and colorectal cancer cells. *Sci. Rep.* 2016;6:24853. DOI: 10.1038/srep24853
 34. Hussein S., Ju W., Pizzella S., Flory M. et al. Reduced expression in preterm birth of sFLT-1 and PlGF with a high sFLT-1/PlGF ratio in extracellular vesicles suggests a potential biomarker. *Front. Endocrinol.* 2022;13:1024587. DOI: 10.3389/fendo.2022.1024587
 35. Stepan H., Galindo A., Hund M. et al. Clinical utility of sFlt-1 and PlGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;61(2):168–180. DOI: 10.1002/uog.26032
 36. Garcia-Manau P., Bonacina E., Serrano B. et al. Clinical effectiveness of routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia in Spain with the addition of placental growth factor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2023;102(12):1711–1718. DOI: 10.1111/aogs.14687
 37. Couture C., Brien M.E., Boufaied I. et al. Proinflammatory changes in the maternal circulation, maternal-fetal interface, and placental transcriptome in preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(3):332.e1–332.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.08.035

Поступила / Received: 24.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2024

Гормональная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком яичников

О.В. Якушевская ✉, С.В. Юренева, М.В. Аверьянова, О.И. Алешикова, Н.А. Бабаева, Г.Н. Хабас, Л.А. Ашрафян

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Предоставить клиницистам результаты систематического обзора клинических и эпидемиологических исследований о безопасности применения гормональной терапии у пациенток с индуцированной хирургической менопаузой вследствие комбинированного лечения рака яичников.

Основные положения. Рак яичников занимает 8-е место в мире по распространенности и 7-е — среди причин смерти от злокачественных новообразований. Менопаузальная гормональная терапия эффективна в коррекции климактерических расстройств, однако ее безопасность для пациенток, перенесших рак яичников, подвергается сомнению.

Заключение. Менопаузальная гормональная терапия у больных раком яичников в анамнезе улучшает общую выживаемость и практически не влияет на показатель безрецидивной выживаемости. Однако из-за недостатка информации достоверность полученных результатов требует дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: рак яичников, эпителиальный рак яичников, серозный рак яичников, менопаузальная гормональная терапия, ятрогенная менопауза.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Аверьянова М.В., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Хабас Г.Н., Ашрафян Л.А. Гормональная коррекция менопаузальных расстройств у больных раком яичников. Доктор.Ру. 2024;23(2):49–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-49-54

Hormonal correction of menopausal disorders in patients with burdened oncological history of serous ovarian cancer

O.V. Yakushevskaya ✉, S.V. Yureneva, M.V. Averyanova, O.I. Aleshikova, N.A. Babaeva, G.N. Khabas, L.A. Ashrafyan

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Aim. To provide clinicians with a systematic review of the available information regarding the use of menopausal hormone therapy in women with induced menopause due to combined treatment of ovarian cancer.

Key points. Ovarian cancer is the eighth most common and seventh leading cause of cancer death. Menopausal hormone therapy is effective in correcting menopausal disorders, but its safety for patients who have had ovarian cancer is questioned.

Conclusion. In patients with a history of ovarian cancer, menopausal hormone therapy is currently thought to improve overall survival and has little to no effect on progression-free survival. However, due to the lack of information, the reliability of the results obtained requires further research in this area.

Keywords: ovarian cancer, epithelial ovarian cancer, serous ovarian cancer, iatrogenic menopause, hormone replacement therapy.

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Averyanova M.V., Aleshikova O.I., Babaeva N.A., Khabas G.N., Ashrafyan L.A. Hormonal correction of menopausal disorders in patients with burdened oncological history of serous ovarian cancer. Doctor.Ru. 2024;23(2):49–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-49-54

Согласно «Глобальной статистике рака» от 2020 г., у 1 из 70 женщин на планете диагностируют рак яичников (РЯ) [1]. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составляет 6,6 на 100 000 женщин, стандартизированный показатель смертности — 3,9 на 100 000 женщин [1]. Эпидемиология РЯ в России аналогична мировым показателям: для женщин в возрасте 30–59 лет стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составляет 6,2%, для женщин до 30 лет — 3,5%. Большинство (более 90%) злокачественных новообразований яичников относят к эпителиальным опухолям, которые включают серозные карциномы высокой и низкой степени злокачественности, эндометриальные, муцинозные и светлоклеточные карциномы [2].

Средний возраст выявления РЯ составляет 58–60 лет: 40% заболевших находятся в возрасте 30–60 лет, 3–17% — моложе 40 лет. Большинство женщин с ЭРЯ (60–75%) имеют запущенную стадию заболевания при первичном обращении в медицинское учреждение, а общая пятилетняя выживаемость этих пациенток не превышает 45% [1]. Существуют 2 основные теории происхождения большинства серозных опухолей яичников высокой степени злокачественности первичного рака брюшины. Одна из них рассматривает в качестве источника опухоли эпителий фаллопиевой трубы, другая — поверхностный эпителий яичника [3].

Стандартная циторедуктивная операция по лечению больных с РЯ включает экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и видимых проявлений опухолевого

✉ Якушевская Оксана Владимировна / Yakushevskaya, O.V. — E-mail: aluckyone777@gmail.com

процесса с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией или без нее [4]. У женщин репродуктивного возраста с ранней стадией заболевания или заболеванием, ограниченным одним яичником, может быть выполнена органосохраняющая операция с удалением только пораженного яичника. Удаление интактного яичника рекомендуется сразу после реализации репродуктивной функции. Двусторонняя овариоэктомия у женщин репродуктивного возраста сопровождается быстрым развитием климактерических расстройств, включая вазомоторные симптомы, нарушение сна, когнитивные нарушения, сексуальную дисфункцию, вагинальные симптомы и снижение минеральной плотности костной ткани [4].

В исследовании, посвященном изучению здоровья медицинских сестер, проведенном в 2009 г., 29 380 женщин перенесли гистерэктомию по поводу доброкачественного заболевания, у 16 345 (55,6%) была выполнена гистерэктомию с двусторонней овариоэктомией, а 13 035 (44,4%) в том же году перенесли гистерэктомию с сохранением яичников. После 24 лет последующего наблюдения женщины, которые никогда не получали менопаузальную гормональную терапию (МГТ), было выявлено, что двусторонняя овариоэктомия была ассоциирована с повышенным риском смертности от всех причин (отношение рисков (ОР) = 1,12; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,03–1,21), не/фатальной коронарной болезнью сердца (ОР = 1,17; 95% ДИ: 1,02–1,35), инсультом (ОР = 1,14; 95% ДИ: 0,98–1,33) и раком легкого (ОР = 1,26; 95% ДИ: 1,02–1,56) [5].

МГТ является эффективным методом коррекции климактерических расстройств и профилактики отдаленных последствий дефицита эстрогенов у женщин с хирургической менопаузой. Однако в связи с тем, что эстрогены регулируют клеточную пролиферацию слизистой оболочки посредством связывания с собственными рецепторами (ER) клетки, а именно с ER α (онкоген) и ER β (ген-супрессор опухоли, который экспрессируется в 40–60% опухолевых клеток яичников), возникает вопрос о безопасности применения МГТ у пациенток с отягощенным онкологическим анамнезом.

Результаты метаанализа, проведенного в 2018 г., не продемонстрировали прогностического влияния уровней экспрессии ER на показатель выживаемости женщин, имеющих в анамнезе РЯ [6].

Антионкогены *BRCA1* и *BRCA2* кодируют аминокислотные последовательности ядерных белков, участвующих в регуляции репарации повреждений ДНК и делении клеток. Патогенные варианты в гене *BRCA1/2* приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Мутации генов *BRCA1* ассоциированы с кумулятивным риском рака молочной железы (РМЖ) в течение жизни до 72% и риском РЯ до 44%. При патогенном варианте гена *BRCA2* риск развития РМЖ и РЯ составляет 69 и 17% соответственно. Носители патогенных вариантов в генах *BRCA* имеют оценочный 80% пожизненный риск РМЖ и 40% пожизненный риск РЯ. Варианты мутаций определяют характер течения онкологического заболевания и терапевтические стратегии [7, 8].

В ряде наблюдательных исследований показано, что у пациенток без РЯ в анамнезе текущее и недавнее использование МГТ связано со статистически значимым, но небольшим увеличением риска РЯ, главным образом серозной и эндометриоидной карциномы. Причем этот риск сохранялся

в течение 5 лет после отмены МГТ [9]. В исследовании Women's Health Initiative не отмечено значительного увеличения риска РЯ [10].

В метаанализе 52 эпидемиологических исследований абсолютный риск РЯ при длительном (> 5 лет) использовании МГТ женщинами старше 50 лет составил 1 случай на 10 000 женщин в год, что указывает на очень низкий риск. Метаанализ подтверждает ранее опубликованные результаты исследования Million Women Study [11].

МГТ ассоциирована с усилением ангиогенеза, который может стимулировать рост резидуальных опухолевых клеток у женщин, получающих противоопухолевую терапию по поводу РЯ, или индуцировать развитие таких гормонозависимых заболеваний, как РМЖ. Преимущества в отношении качества жизни для каждой пациентки необходимо сопоставлять с любыми теоретически возможными рисками. Тем не менее прогноз при ранней стадии РЯ благоприятный и отличается низкой частотой рецидивов (менее 10% женщин с рецидивом заболевания при РЯ I стадии), и более продолжительной общей выживаемостью. Риск последствий преждевременной/ранней менопаузы, включая остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, мочеполовые расстройства и деменцию, может перевешивать риски, связанные с применением МГТ. Рецидивы РЯ имеют неблагоприятный прогноз с высокой смертностью (> 90% для стадии IV) и пятилетней общей выживаемостью (менее 25–30%). Показатели качества жизни важны для пациентов как с ранней, так и с поздней стадией заболевания [12, 13].

МГТ является высокоэффективным средством коррекции симптомов менопаузы. Однако метаанализ когортных исследований и исследований случай–контроль продемонстрировал повышенный риск развития РЯ (особенно серозного и эндометриоидного вариантов) среди пользователей без диагностированного РЯ в анамнезе, получавших МГТ более 10 лет. Доказательства эффективности и безопасности МГТ у женщин, перенесших хирургическое лечение по поводу РЯ, ограничены. Три систематических обзора, посвященных изучению безопасности МГТ у больных РЯ после хирургической индуцированной менопаузы, как с онкологической точки зрения (рецидив и выживаемость), так и с точки зрения качества жизни, не продемонстрировали неблагоприятного влияния МГТ на выживаемость у пациенток с перенесенным РЯ. В одном исследовании больные РЯ серозного типа, получавшие МГТ, имели лучшую общую выживаемость [3].

При анализе имеющейся информации выявлено, что использование МГТ после диагностики РЯ не влияло на риск рецидива или выживаемость [14]. Хотя большинство исследований по своему дизайну являются наблюдательными, этот вывод также поддерживается двумя рандомизированными контролируруемыми исследованиями (табл. 1). Несколько РКИ выявили улучшение показателя выживаемости у женщин с РЯ, получающих МГТ [15].

В рекомендациях Международного общества по менопаузе (2016) отмечено, что долгосрочная (> 5 лет) монотерапия эстрогенами может быть ассоциирована с увеличением атрибутивного риска РЯ в возрасте старше 50 лет (1 дополнительный случай на 1000 пользователей и 1 дополнительная смерть на 1700 пользователей). Комбинированная МГТ не сопровождается увеличением соответствующего риска [23].

Французские национальные рекомендации по ведению больных с редкими гистологическими вариантами РЯ и сохранению их фертильности были разработаны 35 экспертами различных специальностей на основе формального

Таблица 1. Безопасность менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у пациенток с отягощенным анамнезом по раку яичников (РЯ)

Table 1. Safe use of MHT in patients with a positive history of ovarian cancer

Тип исследования	Группы исследования	Результат	Источник
Ретроспективное	МГТ+ (n = 75), МГТ- (n = 75). Возраст — 50–59 лет. Продолжительность МГТ — 1,14 года. Время наблюдения — 19,1 года	Риск смерти: МГТ+ 0,73 (95% ДИ: 0,44–1,20). Риск рецидива: МГТ+ 0,9 (95% ДИ: 0,52–1,54). Смерть: МГТ+ 71%; МГТ- 91%	[16]
Проспективное	МГТ+ (n = 24), МГТ- (n = 48). Возраст — 27–51 год (IA–IIIB стадии заболевания). Период наблюдения — 24 мес	Риск смерти: МГТ+ 0,9 (95% ДИ: 0,24–5,08). Рецидив: МГТ+ (n = 5; 21%), МГТ- (n = 15; 31%). Значимых различий в выживаемости не было	[17]
Когортное	РЯ (n = 649), пограничные опухоли яичников (n = 150). Возраст — 50–74 года	Выживаемость при РЯ (OR = 0,57; 95% ДИ: 0,42–0,78). МГТ до постановки диагноза РЯ не влияла на 5-летнюю выживаемость, за исключением возможного преимущества в выживаемости при серозном варианте РЯ. Анализ различных препаратов для МГТ, продолжительности и давности применения не выявили различий в показателе выживаемости	[18]
Ретроспективное	МГТ+ (n = 77), МГТ- (n = 516). Средний возраст — 39 лет. Продолжительность МГТ — 1 год. Период наблюдения — до 5 лет	Рецидив: МГТ+ (n = 18; 45%), МГТ- (n = 22; 55%). Смерть: МГТ+ (n = 4; 44,4%), МГТ- (n = 5; 55,6). 5-летняя выживаемость: МГТ+ — 91%, без прогрессирования — 76%; МГТ- — 92%, без прогрессирования — 65%	[19]
Рандомизированное клиническое	МГТ+ (n = 159), МГТ- (n = 66). Возраст — до 59 лет. Время наблюдения — 90 мес	Смертность: МГТ+ — 54%; МГТ- — 62%. Медиана общей выживаемости: МГТ+ — 44 мес; МГТ- — 34 мес. Продолжительность безрецидивного периода: МГТ+ — 34 мес; МГТ- — 27 мес.	[20]
Рандомизированное клиническое	МГТ+ (n = 31), МГТ- (n = 44). Средний возраст — 42,9 года. Продолжительность МГТ — 28,7 мес. Время наблюдения — 31,4 мес	Медиана общей выживаемости: МГТ+ — 1108 дней; МГТ- — 1089 дней. МГТ, назначаемая после операции, не оказывала негативного влияния на прогноз у больных РЯ, независимо от экспрессии ER α , ER β или рецепторов к прогестерону в ткани опухоли	[21]
База данных MEDLINE		Суммирование имеющихся данных указывает на то, что использование МГТ у больных РЯ не увеличивает частоту рецидивов	[15]
Метаанализ (6 исследований)	МГТ+ (n = 1521) и МГТ- (n = 1070)	Снижение смертности: МГТ+ (OR = 0,47; 95% ДИ: 0,28–0,80)	[22]

консенсуса. К группе редких эпителиальных опухолей яичников относят серозные, муцинозные, эндометриоидные и светлоклеточные аденокарциномы низкой степени злокачественности. Муцинозная и светлоклеточная аденокарцинома являются гормоннезависимыми опухолями. Серозные низкой степени злокачественности и эндометриоидные аденокарциномы потенциально гормоночувствительные, что подтверждается исследованиями эффективности терапии антиэстрогенами данных гистологических вариантов новообразований яичников. В связи с этим эксперты отмечают возможность использования МГТ только при муцинозной и светлоклеточной аденокарциноме яичников. Таким образом, возможность назначения МГТ зависит от гормональной чувствительности опухоли и риска его рецидива. МГТ следует проводить только после окончания адъювантного лечения [24].

В целом рекомендуется соблюдать осторожность в случае потенциально чувствительных к гормональной терапии новообразований, таких как опухоли стромы полового тяжа, серозные низкой степени злокачественности и эндометриоидные аденокарциномы, а также серозные пограничные опухоли яичников.

В заявлении Европейского общества по менопаузе и андропаузе и Международного общества гинекологической онкологии о коррекции менопаузальных расстройств после гинекологического рака отмечено: МГТ не связана с риском рецидива и не снижает показатель общей/безрецидивной выживаемости у женщин с несерозными гистологическими вариантами и герминогенными опухолями яичников, хотя доказательства ограничены. В связи с фактом отсутствия четких подтверждений эффективности ингибиторов ароматазы МГТ можно считать приемлемой у пациенток с данными гистологическими вариантами опухолей яичников при низком риске рецидива. У женщин со II–IV стадиями серозного РЯ/брюшины низкой степени злокачественности, а также при прогрессировании заболевания применение МГТ не рекомендовано. Краткосрочное назначение МГТ пациенткам с носительством патологических вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* после риск-редуцирующей аднексэктомии считается безопасным [25].

В 2022 г. консорциум научных сообществ по менопаузе разработал инструмент для определения критериев приемлемости назначения МГТ пациенткам с различным соматическим анамнезом и при различных клинических ситуациях. Для ранжирования критериев приемлемости МГТ группа экспертов объединила результаты 14 обзоров и 32 метаанализов с учетом характера влияния МГТ на определенные исходы, в интересующих группах женщин, а также рейтингов достоверности полученных результатов. Для унификации полученной информации определены следующие критерии приемлемости в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ:

- I категория: нет ограничений использования МГТ;

- II категория: преимущества перевешивают риски;
- III категория: риски перевешивают преимущества;
- IV категория: МГТ не следует использовать.

Качество доказательств было классифицировано как высокое (A), среднее (B), низкое (C) или очень низкое (D).

В исследованиях не было установлено различий в зависимости от типа МГТ или пути введения эстрогена (табл. 2). В настоящее время нет достоверных данных, поддерживающих или исключающих использование МГТ при неэпителиальных опухолях яичников [26].

Эксперты Североамериканского общества по менопаузе (2022) также подтверждают, что, согласно имеющейся информации, использование МГТ у пациенток с отягощенным анамнезом по РЯ не влияет на риск рецидива или выживаемость. Несмотря на имеющиеся результаты исследований, эксперты разработали ключевые положения рекомендаций:

- у женщин с отягощенным анамнезом по РЯ польза от использования МГТ перевешивает риски, особенно при тяжелых вазомоторных симптомах и ранней менопаузе. Применение МГТ не рекомендовано женщинам с гормонозависимыми вариантами РЯ, включая гранулезоклеточные опухоли и серозную карциному низкой степени злокачественности (уровень доказательности II);
- краткосрочное использование МГТ можно рассмотреть в ситуации установленного генетического риска (по мутациям *BRCA1* и *BRCA2*) у пациенток младше 50 лет после риск-редуцирующей операции (билатеральной сальпинго-оофрэктомии) (уровень доказательности II) [14].

В руководящих рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии и Европейского общества гинекологической онкологии в рамках миссии по улучшению качества медицинской помощи больным РЯ отмечено, что МГТ не противопоказана при тяжелых симптомах менопаузы, однако ее безопасность при низкой степени злокачественности серозных и эндометриоидных опухолях остается не до конца изученной [27]. Принимая во внимание отсутствие единой позиции ряда международных научных сообществ по безопасности применения МГТ при серозном РЯ низкой степени злокачественности, авторы данного обзора не рекомендуют применение МГТ в данной клинической ситуации [14, 27].

При верификации при установленном диагнозе РЯ молодые женщины с большей вероятностью будут испытывать симптомы индуцированной менопаузы вследствие двусторонней овариоэктомии. Эффект эстрогенной депривации заключается не только в формировании большого спектра климактерических расстройств и снижении качества жизни, но и в увеличении риска развития возраст-ассоциированных заболеваний (атеросклероз, остеопороз, ишемическая болезнь сердца, деменция и т. д.) [28].

Таблица 2. Критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у пациенток, имеющих рак яичников в анамнезе [26]

Table 2. Criteria for prescribing MHT in patients with a history of ovarian cancer [26]

Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ
пероральная	трансдермальная	пероральная	трансдермальная		
1B	1B	1B	1B	1B	1D

Таблица 3. Решение вопроса о возможности назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) пациенткам, имеющим рак яичников в анамнезе (в формате междисциплинарного консилиума)
Table 3. Discussion of possible use of MHT in patients with a history of ovarian cancer (as a multidisciplinary team meeting)

Тип опухоли		Свойства опухоли (гормонозависимой + или – гормононезависимой)	Чаще репродуктивный возраст	Приемлемость МГТ
Пограничные опухоли		Низкий потенциал злокачественности +/-	+	Возможна при I стадии муцинозной или серозной пограничной опухоли яичников. ПП при серозном варианте с наличием инвазивных перитонеальных имплантатов, микропапиллярных структур, стромальной микроинвазии или при сочетании опухоли с интраэпителиальной карциномой
Эпителиальные low grade	Серозные	+		Противопоказана
	Муцинозные	–		Возможна
	Эндометриоидные	+		Противопоказана
	Светлоклеточные	–		Возможна, с большой долей осторожности, при стадии IA/B
	Редкие	+/-		Возможна
Неэпителиальные	Опухоли стромы и полового тяжа	+	+	Противопоказана
	Герминогенные	–	+	Противопоказана при незрелой тератоме

Решение вопроса о возможности назначения МГТ молодым женщинам должно проводиться в формате междисциплинарного консилиума с учетом гистологического типа опухоли, стадии заболевания и его прогноза. В табл. 3 представлена суммарная информация о клинических ситуациях, позволяющих в формате междисциплинарного консилиума решить вопрос о возможности назначения МГТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При решении вопроса о коррекции последствий эстрогендефицитного состояния приоритет — у негормональных методов лечения. Однако пациентки репродуктивного возраста с индуцированной менопаузой после хирургического лечения РЯ требуют индивидуального и междисциплинарного подхода к реабилитации.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Якушевская О.В. — разработка концепции статьи, написание текста рукописи; Аверьянова М.В., Алешикова О.И., Бабаева Н.А., Хабас Г.Н. — подготовка и редактирование текста; Юренева С.В., Ашрафян Л.А. — утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yakushevskaya, O.V. — development of the concept of the article, writing the text of the manuscript; Averyanova, M.V., Aleshikova, O.I., Babaeva, N.A., Habas, G.N. — text preparation and editing; Yureneva, S.V., Ashrafyan, L.A. — approval of the final version of the article for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Якушевская Оксана Владимировна / Yakushevskaya, O.V. — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4037-8249. <https://orcid.org/0002-7430-1207>. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., врач акушер-гинеколог, онколог, заместитель директора по науке Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com

Аверьянова Марина Владимировна / Averyanova, M.V. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии, врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-2995-5228>. E-mail: marisha199022@mail.ru

Алешикова Ольга Ивановна / Aleshikova, O.I. — к. м. н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения, старший научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1285-4359, <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Бабаева Наталия Александровна / Babaeva, N.A. — д. м. н., ведущий научный сотрудник онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4712-0719. <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>. E-mail: natbabaeva@yandex.ru

Хабас Григорий Николаевич / Khabas, G.N. — к. м. н., заведующий отделением инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1264-1293. <https://orcid.org/0000-0002-5011-9152>. E-mail: khabas@list.ru

Ашрафян Лев Андреевич / Ashrafyan, L.A. — академик РАН, д. м. н., профессор, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4870-1626. <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>. E-mail: levaa2004@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. (in Russian)
- Saeai N., Peeyananjarassri K., Liabsuetrakul T. et al. *Hormone replacement therapy a'er surgery for epithelial ovarian cancer*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;(1):CD012559. DOI: 10.1002/14651858.CD012559.pub2
- Vergote I., Denys H., De Greve J. *Treatment algorithm in patients with ovarian cancer*. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2020;12(3):227–239.
- Подзолкова Н.М., Коренная В.В. *Онкопротективные эффекты гормональных контрацептивов*. *Гинекология*. 2012;14(1):28. Podzolkova N.M., Korennaya V.V. *Oncoprotective effects of hormonal contraceptives*. *Gynecology*. 2012;14(1):28. (in Russian)
- Hua H., Zhang H., Kong Q., Jiang Y. *Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer*. *Exp. Hematol. Oncol.* 2018;7(24):1–11. (in Russian). DOI: 10.1186/s40164-018-0116-7.
- Юренева С.В., Аверьянова М.В., Ашрафян Л.А. и др. *Патогенные варианты в генах BRCA 1,2: что важно знать практикующему гинекологу*. *Акушерство и гинекология*. 2022;(11):52–59. Yureneva S.V., Averyanova M.V., Ashrafyan L.A. et al. *Pathogenic variants in genes BRCA 1,2: What is important for a practicing gynecologist to know*. *Obstetrics and gynecology*. 2022;(11):52–59. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.11.52-59
- Li S., Silvestri V., Leslie G. et al. *Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants*. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(14): 1529–1541. DOI: 10.1200/JCO.21.02112
- Li H., Liu Y., Wang Y. et al. *Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review)*. *Oncol. Rep.* 2021;46(4):223. DOI: 10.3892/or.2021.8174
- Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L. et al. *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. *JAMA*. 2013; 310:1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V., Gaitskell K. et al. *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. *Lancet*. 2015;385(9980):1835–1842. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1
- Lowe K.A., Chia V.M., Taylor A., O'Malley C. *An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality*. *Gynecol. Oncol.* 2013;130(1):107–114. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.03.026
- Biglia N., Bounous V.E. *Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer*. *Maturitas*. 2015;82(3): 296–298. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.07.006
- "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. *The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
- Del Carmen M.G., Rice L.W. *Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers*. *Gynecol. Oncol.* 2017;146: 427–435. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.013
- Eeles R.A., Morden J.P., Gore M. et al. *Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial*. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(35):4138–4144. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9719
- Ursic-Vrscaj M., Bebar S., Zakej M.P. *Hormone replacement therapy a'er invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the eEffect on survival*. *Menopause*. 2001;8(1):70–75. DOI: 10.1097/00042192-200101000-00012
- Mascarenhas C., Lambe M., Bellocco R. et al. *Use of hormone replacement therapy before and a'er ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival*. *Int. J. Cancer*. 2006;119(12):2907–2915. DOI: 10.1002/ijc.22218
- Wen Y., Huang H., Wu M. et al. *The safety of postoperative hormone replacement therapy in epithelial ovarian cancer patients in China*. *Climacteric*. 2013;16(6):673–81. DOI: 10.3109/13697137.2013.806472
- Guidozzi F., Papante A. *Estrogen replacement therapy in ovarian cancer survivors*. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 1999;9(Suppl 1):5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990915)8:6<6-1013::aid-cncr17>3.0.co;2-1
- Li L., Pan Z., Gao K. et al. *Impact of postoperative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy*. *Oncol. Lett.* 2012;3(1):244–249. DOI: 10.3892/ol.2011.461
- Pergialiotis V., Pitsouni E., Prodromidou A. et al. *Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis*. *Menopause*. 2016;23:335–342. DOI: 10.1097/GME.0000000000000508
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. *2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy*. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Rousset-Jablonski C., Selle F., Adda-Herzog E. et al. *Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers*. *Eur. J. Cancer*. 2019;116:35–44. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.018
- Rees M., Angioli R., Coleman R.L. et al. *European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis*. *Maturitas*. 2020;134:56–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.01.005
- Mendoza N., Ramirez I., de la Viuda E. et al. *Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions*. *MHT Eligibility Criteria Group*. *Maturitas*. 2022;166:65–85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008
- Colombo N., Sessa C. *ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease*. *Ann. Oncol.* 2019;30:672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
- Fleming G., Seidman J., Lengyel E. *Epithelial ovarian cancer*. In: Barakat R.R., Berchuck A., Markman M., Randall M.E. (eds.). *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 6th Edition. Philadelphia; 2013:757–847. **D**

Поступила / Received: 22.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 11.07.2023

Спорные вопросы ведения пациенток с HELLP-синдромом

В.В. Ишкараева, И.Е. Зазерская, Н.А. Осипова, А.В. Якубов, В.А. Маркина✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Продемонстрировать клинический случай HELLP-синдрома с поражением почек, при котором потребовалось применение терапевтического плазмообмена, и рассмотреть данные литературы по лечению этого заболевания.

Основные положения. Описан клинический случай HELLP-синдрома с нарушением функции почек у первобеременной 19 лет. Стремительное развитие заболевания в послеродовом периоде потребовало проведения дифференциальной диагностики HELLP-синдрома с другими видами тромботической микроангиопатии. В лечении использован терапевтический плазмообмен.

Заключение. Интерес акушеров-гинекологов вызывает дифференциальная диагностика HELLP-синдрома и акушерской тромботической микроангиопатии. У пациентки Г. дифференциальная диагностика проведена в полном объеме, согласно действующим клиническим рекомендациям. Таким образом, эффективная терапия HELLP-синдрома возможна при одновременном влиянии на все патогенетические звенья — активацию процессов воспаления, эндотелиальную дисфункцию и коагулопатию.

Ключевые слова: тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, тромботическая микроангиопатия, плазмообмен.

Для цитирования: Ишкараева В.В., Зазерская И.Е., Осипова Н.А., Якубов А.В., Маркина В.А. Спорные вопросы ведения пациенток с HELLP-синдромом. Доктор.Ру. 2024;23(2):55–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-55-59

Controversial Issues in the Management of Patients with HELLP Syndrome

V.V. Ishkaraeva, I.E. Zazerskaya, N.A. Osipova, A.V. Yakubov, V.A. Markina✉

Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratov Str., litera B, Saint Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Aim. To demonstrate a clinical case of HELLP syndrome with renal damage that required the use of therapeutic plasma exchange and to review the literature data on the treatment of this condition.

Key points. A clinical case of HELLP syndrome with renal dysfunction in a 19-year-old first-pregnant woman is described. The rapid development of the disease in the postpartum period required differential diagnosis of HELLP-syndrome with other types of thrombotic microangiopathy. Therapeutic plasma exchange was used in treatment.

Conclusion. Differential diagnosis of HELLP-syndrome and obstetric thrombotic microangiopathy attracts the interest of obstetrician-gynecologists. In patient G. the differential diagnosis was carried out in full, according to the current clinical recommendations. Thus, effective therapy of HELLP-syndrome is possible with simultaneous influence on all pathogenetic links — activation of inflammation processes, endothelial dysfunction and coagulopathy.

Keywords: severe preeclampsia, HELLP-syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma exchange.

For citation: Ishkaraeva V.V., Zazerskaya I.E., Osipova N.A., Yakubov A.V., Markina V.A. Controversial issues in the management of patients with HELLP syndrome. Doctor.Ru. 2024;23(2):55–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-55-59

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия занимает одно из ведущих мест в структуре причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Клинически данное заболевание характеризуется появлением артериальной гипертензии и протеинурии после 20-й недели беременности. Одними из патогенетически доказанных звеньев развития преэклампсии являются патологическая плацентация и, как следствие, эндотелиальная дисфункция. Принято различать умеренную и тяжелую преэклампсию. Тяжелая преэклампсия сопровождается развитием полиорганной недостаточности.

Впервые HELLP-синдром в виде триады симптомов — гемолiza, тромбоцитопении и цитолиза — был описан L. Weinstein в 1982 г. Частота развития HELLP-синдрома у женщин с преэклампсией достигает 10–20% [1–3]. Однако в 20% случа-

ев HELLP-синдром не сопровождается предшествующими типичными симптомами преэклампсии (артериальной гипертензией и протеинурией), но характеризуется поражением таких органов, как печень, сердце, легкие, головной мозг и почки [4–6].

В настоящее время HELLP-синдром рассматривают как один из частных случаев тромботической микроангиопатии (ТМА), связанных с беременностью, который может возникнуть спонтанно, без предшествующей гипертензии. ТМА представляет собой клинико-морфологический синдром группы гетерогенных заболеваний с повреждением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, артериолярными и капиллярными тромбозами, развитием гемолитической анемии, тромбоцитопении и ишемическими повреждениями органов вплоть до полиорганной недостаточности [7–9]¹.

✉ Маркина Валентина Александровна / Markina, V.A. — E-mail: stulovav.MTL@mail.ru

¹ О направлении информационно-методического письма «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве». Письмо Министерства здравоохранения РФ № 15-4/1560-07 от 5 мая 2017 года. URL: <https://docs.cntd.ru/document/456072686> (дата обращения — 07.02.2024).

Поиск этиологических механизмов развития ТМА и HELLP-синдрома — актуальная проблема современного акушерства, так как материнская смертность от HELLP-синдрома составляет 24%, а перинатальная смертность достигает 60%, при этом классическая триада симптомов может отсутствовать или быть стертой, что вызывает трудности в постановке диагноза, а тактика ведения таких пациенток остается предметом дискуссии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Представляем клинический случай HELLP-синдрома, развившегося в послеродовом периоде.

Пациентка Г. 19 лет в 2019 году была переведена из родильного дома со стремительным течением тяжелой преэклампсии на 1-е сутки послеродового периода в федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с диагнозом: 1-е сутки после первых своевременных самопроизвольных родов в головном предлежании гипотрофичным плодом на 38–39-й неделе гестации. Тяжелая преэклампсия. Угрожающий разрыв промежности. Перинеотомия-перинеорафия.

В родильное отделение пациентка поступила с началом родовой деятельности на сроке гестации 38 1/7 недели. При поступлении у нее диагностирована преэклампсия умеренной степени на основании протеинурии в разовой порции мочи 3,0 г/л, синдрома задержки роста плода, повышения артериального давления (АД) до 130/80 мм рт. ст. Остальные лабораторные параметры были в пределах референсных значений.

Роды протекали в умеренном темпе на фоне длительной эпидуральной аналгезии, в связи с угрожающим разрывом промежности выполнена перинеотомия. В 09:15 родилась живая доношенная девочка массой 2250 г, длина тела — 45 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Общая кровопотеря после родов составила 300 мл. Общая продолжительность родов — 8 часов 30 минут, безводный период — 5 часов.

В раннем послеродовом периоде отмечались подъем АД (максимально до 160/100 мм рт. ст.), макрогематурия. Начата магнезиальная комбинированная антигипертензивная терапия (метилдопа, блокаторы кальциевых каналов). Через 10 часов после родов появился геморрагический синдром: носовое кровотечение, кровотечения из десен и языка, петехии на коже, щипковый симптом положительный. Состояние тяжелое. По данным лабораторного исследования, установлены анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, нарастание активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), появление шизоцитов 9 промилле, протеинурия 3 г/л (табл. 1). В связи с тяжестью состояния пациентка переведена в стационар III уровня.

Из анамнеза известно, что в женской консультации беременная регулярно наблюдалась с 8–9 недель. Данная беременность первая, наступила самостоятельно. Масса тела на момент поступления — 66 кг, рост — 170 см, прибавка массы за беременность физиологическая. Аллергический анамнез не отягощен. В детстве болела ветряной оспой, простудными заболеваниями; страдает миопией слабой степени, другие хронические заболевания и травмы отрицала. Наследственность: у бабушки острое нарушение мозгового кровообращения в 76 лет. Во время беременности не болела, стационарно не лечилась.

В федеральный перинатальный центр ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России пациентка пере-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки Г. в городском родильном доме
Table 1. Changes in laboratory values in the city maternity hospital

Лабораторные показатели	Через 1 час после родов	Через 5 часов после родов	Через 11 часов после родов
Гемоглобин, г/л	131	91	100
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	189	96	103
Билирубин, мкмоль/л	4,7	32,5	125,3
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	13	98	174
Аспартатаминотрансфераз, ЕД/л	26	156	415
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	–	580	70

ведена реанимационно-хирургической бригадой скорой медицинской помощи. На момент осмотра активно жалоб не предъявляла. Состояние тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена заторможенностью, сонливостью. Кожа бледная, теплая, петехиальные кровоизлияния на коже в местах прикрепления электродов электрокардиографа, манжеты тонометра. Склеры иктеричные. Видимые слизистые чистые, розовые, кровоточивость десен. Периферические отеки: пастозность голеней.

Дыхание самостоятельное, эффективное. Частота дыхательных движений — 16 в мин. Гемодинамика с тенденцией к гипертензии. Пульс ритмичный. Частота сердечных сокращений — 102 в мин. Синусовая тахикардия. АД — 170/100 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный при пальпации, подвздут. Перистальтика вялая. Матка плотная, дно матки на II поперечных пальца ниже пупка. Выделения из половых путей скудные, кровянистые. Диурез по мочевому катетеру почасовой, 50 мл/час, макрогематурия. Пациентка была госпитализирована в отделение анестезиологии и реаниматологии взрослых (ОАиРВ).

В лабораторных анализах на фоне анемии выявлены шизоциты, тромбоцитопения третьей степени, по классификации Mississippi, гипопротениемия, повышение активности трансаминаз и ЛДГ, реакция Кумбса отрицательная.

Наблюдалось также повышение содержания провоспалительных маркеров, а именно С-реактивного белка и прокальцитонина (табл. 2, 3).

На основании полученных данных сложилось представление о текущей ТМА (Кумбс-негативная гемолитическая анемия, шизоциты в мазке периферической крови, повышение активности ЛДГ, снижение уровня гаптоглобина), генез которой требовал уточнения и дифференциальной диагностики тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), катастрофического антифосфолипидного синдрома, вторичной ТМА на фоне воспалительного процесса, HELLP-синдрома.

В ходе дифференциальной диагностики с высокой долей вероятности подтвержден HELLP-синдром I степени тяжести, по классификации Mississippi trial (активность АСТ — 578 ЕД/л, АЛТ — 186 ЕД/л, ЛДГ — 11250 ЕД/л, гемолитическая анемия, тромбоцитопения 18 × 10⁹/л).

Таблица 2. Динамика показателей клинического анализа крови пациентки Г.

Table 2. Changes in complete blood count values of patient G.

Лабораторные показатели	01.10	02.10	03.10	04.10	05.10	06.10	07.10	08.10	11.10
Гемоглобин (112–148 г/л)	77	100	91	89	84	91	85	87	95
Тромбоциты (150–400 × 10 ⁹ /л)	18	36	46	84	113	159	226	302	449
Лейкоциты (150–400 × 10 ⁹ /л)	12	13,1	12,9	11	11,2	8,7	7,9	6,5	6,5
Тромбоциты по Фонио (150–400 × 10 ⁹ /л)	27	37	49	87	–	–	199	–	–
Шизоциты (0–1,5 промилле)	9	7	4	3	2	–	–	–	–

Примечание. Здесь и в таблице 3 в скобках указаны нормативные значения.

Note. Here and in Table 3, normal values are given in brackets.

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей пациентки Г.

Table 3. Changes in laboratory values of patient G.

Лабораторные показатели	01.10	02.10	03.10	04.10	05.10	06.10	07.10	08.10	11.10
Билирубин общий (3–22 мкмоль/л)	169	50	19	16	13	12	13	14	16
Креатинин (62–106 мкмоль/л)	76	112	122	113	109	99	90	76	82
Мочевина (2,9–7,5 ммоль/л)	4,5	9	8,5	8,5	9,8	8,1	6,8	5,9	4,8
Аланинаминотрансфераза (5–35 ЕД/л)	186	56	59	49	50	56	51	37	21
Аспартатаминотрансфераза (14–36 ЕД/л)	578	71	77	45	49	–	27	19	17
С-реактивный белок (< 10 мг/л)	74	31	31	11	11	9	9	7	5
Альбумин (37–56 г/л)	31	27	29	33	33	32	33	–	44
Общий белок (63–86 г/л)	61	50	53	60	59	61	62	63	77
Лактатдегидрогеназа (313–618 ЕД/л)	11250	2250	1021	824	530	–	482	535	563
Креатинкиназа общая (< 170 Ед/л)	352	–	–	–	–	–	–	–	–
Креатинкиназа-МВ (0–25 ЕД/л)	74,1	–	–	–	–	–	–	–	–
Гаптоглобин (0,3–2,0 г/л)	0,03	–	–	–	–	–	–	–	–
Прокальцитониновый тест (0–0,5 нг/мл)	2,590	–	–	0,329	–	–	–	–	–
D-димер (0–0,5 мкг/мл FEU)	8,95	3,19	–	–	–	–	–	–	–
Фибриноген (2,0–4,0 г/л)	1,87	1,73	2,22	2,55	2,07	2,01	2,46	2,58	3,0

Терапией первой линии при HELLP-синдроме и ТМА, согласно письму «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве» от 2017 г., в послеродовом периоде является терапевтический плазмообмен в дозе 30–40 мл/кг², его и начали проводить. Продолжены также терапия сернокислой магnezией, антигипертензивная (метилдопа 500 мг 3 раза в сутки, нифедипин 20 мг 2 раза в сутки), утеротоническая, антифибринолитическая, эмпирическая антибактериальная терапия с целью профилактики восходящей инфекции (антибиотики широкого спектра действия), профилактика тромбоэмболических осложнений с применением низкомолекулярных гепаринов, гастропротекция. С учетом гематологических показателей произведена гемотранфузия эритроцитарной массы по индивидуальному подбору в объеме 1000 мл [8].

После первого сеанса плазмообмена на фоне интенсивной терапии отмечена положительная динамика лабораторных показателей: гемолит не нарастал, активность АЛТ, АСТ, ЛДГ снизилась. Зафиксировано нарушение выделительной функции почек (нарастание уровней креатинина с 76 до 122 мкмоль/л и мочевины с 4,5 до 9,8 ммоль/л), однако диурез сохранен (см. табл. 3). На фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии наблюдалась тенденция к понижению АД. Продолжены сеансы плазмообмена и комплексное интенсивное лечение.

В ходе дообследования исключены:

- катастрофический антифосфолипидный синдром (антитела к кардиолипинам IgG — 1,6 Е/мл, IgM — 1 Е/мл, к β2-гликопротеину — 4 Е/мл, к гликопротеину I не выявлены);
- ТТП (активность ADAMTS-13 в плазме крови составила 73%);
- ГУС (бактериологическое исследование фекалий на *Escherichia coli* O151:H7 и других шига-продуцирующих бактерий — полимеразная цепная реакция отрицательная);
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ-клон не обнаружен).

В течение последующих трех суток от начала терапии отмечалась положительная динамика в состоянии пациентки, которую наблюдала и вела мультидисциплинарная команда специалистов: анестезиолог-реаниматолог, акушер-гинеколог, гематолог, нефролог. В отделении ОАиРВ пациентка находилась 7 суток. Проводилось многокомпонентное лечение: плазмообмен (4 сеанса), гемотранфузия (переливание 1000 мл эритроцитарной взвеси по индивидуальному подбору), утеротоническая, инфузионная, магнeзиальная (2 суток), многокомпонентная антигипертензивная, антибактериальная терапия (антибиотики

² О направлении информационно-методического письма «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве»...

широкого спектра действия); применялись низкомолекулярные гепарины.

На 7-е сутки послеродового периода пациентка переведена в послеродовое отделение в удовлетворительном состоянии с нормализацией клинико-лабораторных параметров (см. табл. 2, 3). На 11-е сутки в удовлетворительном состоянии ее выписали на амбулаторный этап ведения с рекомендациями наблюдения у нефролога с диагнозом: *Послеродовый период 11-е сутки. Тяжелая преэклампсия. Тромботическая микроангиопатия. HELLP-синдром. Анемия легкой степени. Осложненный гинекологический анамнез.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай продемонстрировал стремительное развитие заболевания у первобеременной 19 лет в раннем послеродовом периоде. Вероятнее всего, в данном случае родоразрешение послужило триггером столь стремительного нарастания симптоматики HELLP-синдрома. По данным литературы, в 30% случаев HELLP-синдром возникает в послеродовом периоде, и если это осложняется острой почечной недостаточностью вследствие выраженного гемолиза, отличить его от ГУС, в 74% случаев развивающегося в III триместре беременности и раннем послеродовом периоде, очень сложно [8]. В описанном клиническом наблюдении выделительная функция почек была нарушена, но ее удалось восстановить на фоне интенсивной терапии, диурез был сохранен, что обеспечило благоприятный прогноз.

Пациентка Г., в соответствии с письмом «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве» 2017 г.³, маршрутизирована на III уровень оказания помощи, где ее дообследовали, согласно алгоритму.

Интерес акушера-гинекологов вызывает дифференциальная диагностика HELLP-синдрома, ТМА и аГУС. Постановка диагноза сложна, так как происходит методом исключения в ходе динамического наблюдения за больной.

Дообследование *пациентки Г.* выполнено в полном объеме, по международным рекомендациям. Таким образом, эффективная терапия и профилактика HELLP-синдрома возможны при одновременном влиянии на все патогенетические звенья.

HELLP-синдром является частой причиной острого повреждения почек (ОПП) во время беременности, он становится причиной 36–50% всех случаев ОПП, связанных с беременностью [9]. По результатам проведенного систематического обзора и метаанализа, у пациенток с HELLP-синдромом в 4,87 раза (95% ДИ: 3,31–7,17, $p = 0,000$) выше риск острой почечной недостаточности [10]. Примечательно, что HELLP-синдром симптоматически схож с ГУС, особенно с аГУС, и ТТП в послеродовом периоде [11].

ТМА после родов включает в себя состояния, которые напоминают HELLP-синдром по лабораторным показателям и клинической картине, но ее течение характеризуется постепенным нарастанием признаков тромбоза в микроциркуляторном русле и развитием полиорганной недостаточности.

ТМА не поддается классическим методам лечения, эффективным в отношении HELLP-синдрома. В этих случаях обычно улучшение состояния пациенток следует за началом терапевтического плазменного обмена [12]. Исследование М.А. Erkurt и соавт. 2021 г. доказало, что у всех пациенток с HELLP-синдромом после терапевтического плазменного обмена произошло очень существенное клиническое и лабораторное улучшение в течение 24 часов [13].

Вызывает споры использование плазмообмена при лечении HELLP-синдрома. Во время беременности у женщин с диагностированным HELLP-синдромом плазмообмен не показан, так как откладывает сроки родоразрешения с сохранением главного триггера активации комплемента — плаценты. Однако в послеродовом периоде при сохраняющихся клинико-лабораторных проявлениях ТМА рекомендовано проводить плазмообмен для предотвращения лавинообразного характера развития ТМА⁴. В представленном случае постепенное улучшение состояния пациентки и нормализация гематологических параметров доказали его эффективность.

По результатам многих исследований, использование терапевтического плазмообмена — эффективный метод лечения HELLP-синдрома у пациенток с отсутствием эффекта от общепринятой терапии, что значительно снижает риски материнской смерти [14]. Данные современной литературы доказывают, что терапевтический плазмообмен также эффективен у пациенток с полиорганной недостаточностью [15].

Женщин с HELLP-синдромом, текущей ТМА должны вести совместно акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог с соответствующим клиническим опытом и современными знаниями, а также смежные специалисты (кардиолог, гематолог, нефролог) в стационаре III уровня [16–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всем практикующим врачам, которые предположили диагноз ТМА, необходимо немедленно проинформировать об этом главных внештатных специалистов и организовать перевод беременных и родильниц в перинатальный центр при многопрофильном стационаре. Подход к лечению пациенток с тяжелой преэклампсией, HELLP-синдромом и текущей ТМА должен быть мультидисциплинарным в стационарах III группы. Такой подход позволит своевременно провести дополнительную диагностику и оказать квалифицированную специализированную помощь.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ишкараева В.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Зазерская И.Е. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Осипова Н.А., Якубов А.В. — ведение и лечение пациентки, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Маркина В.А. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, оформление публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ishkaraeva, V.V. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, writing of manuscript, review

³ О направлении информационно-методического письма «Тромботическая микроангиопатия в акушерстве»...

⁴ Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/06-07-2021-10-31-15-preeklampsiya-eklampsiya-oteki-proteinuriya-i-gipe> (дата обращения — 07.02.2024).

of publications on the topic of the article; Zazerskaya, I.E. — development of article design, review of critical content, approval of manuscript for publication; Osipova, N.A., Yakubov, A.V. — management and treatment of the patient, review of critical content, approval of manuscript for publication; Markina, V.A. — writing of manuscript, review of publications on the topic of the article, registration of publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие / Informed consent

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию данных.
The patient signed informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Ишкараева Валентина Владимировна / Ishkaraeva, V.V. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2 лит. Б. eLIBRARY.RU SPIN: 7668-0607. E-mail: ishkaraeva_vv@almazovcentre.ru


Зазерская Ирина Евгеньевна / Zazerskaya, I.E. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2 лит. Б. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-674. <https://orcid.org/0000-0003-4431-3917>. E-mail: zazerskaya_ie@almazovcentre.ru

Осипова Наталья Анатольевна / Osipova, N.A. — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования, заведующая отделением патологии беременности перинатального центра Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2 лит. Б. eLIBRARY.RU SPIN: 6151-8696. E-mail: osipova_na@almazovcentre.ru

Якубов Андрей Владимирович / Yakubov, A.V. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии и реанимации взрослых перинатального центра Клиники материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2 лит. Б. eLIBRARY.RU SPIN: 4815-6216. E-mail: yakubov_av@almazovcentre.ru

Маркина Валентина Александровна / Markina, V.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2 лит. Б. eLIBRARY.RU SPIN: 6874-8719. <https://orcid.org/0009-0004-5529-770X>. E-mail: stulovav.MTL@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982;142(2):159–67. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)32330-4
- Adorno M., Maher-Griffiths C., Grush Abadie H.R. HELLP syndrome. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2022;34(3):277–88. DOI: 10.1016/j.cnc.2022.04.009
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2019;133(1):e1–25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018
- Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I., Salama M. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993;169(4):1000–6. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90043-i
- Sibai B.M., Ramadan M.K., Chari R.S., Friedman S.A. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172(1 Pt.1):125–9. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90099-3
- Стрижаков А.Н., Богомазова И.М., Федюнина И.А., Игнатко И.В. и др. HELLP-синдром: предпосылки развития, клинические формы, критерии диагностики. *Акушерство и гинекология.* 2022;5:65–73. Strizhakov A.N., Bogomazova I.M., Fedyunina I.A., Ignatko I.V. et al. HELLP syndrome: preconditions for development, clinical forms, and diagnostic criteria. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;5:65–73. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.5.65-73
- Хрулева Ю.В., Козловская Н.Л., Ефремовцева М.А., Авдошина С.В. Тяжелая преэклампсия с развитием тяжелого HELLP-синдрома в послеродовом периоде. *Трудный пациент.* 2021;19(1):31–5. Khruleva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Efremovtseva M.A., Avdoshina S.V. Severe preeclampsia with the development of severe HELLP syndrome in the postpartum period. *Difficult Patient.* 2021;19(1):31–5. (in Russian). DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-31-35
- Курсанова Т.В., Козловская Н.Л., Балакирева А.И., Фёдорова Т.А. Почечная дисфункция и современные биомаркеры повреждения почек при HELLP-синдроме и акушерском атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Нефрология и диализ.* 2022;24(4):875–83. Kirsanova T.V., Kozlovskaya N.L., Balakireva A.I., Fedorova T.A. Renal dysfunction and current biomarkers of renal damage in HELLP syndrome and obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(4):875–83. (in Russian). DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-875-883
- Ye W., Shu H., Wen Y., Ye W. et al. Renal histopathology of prolonged acute kidney injury in HELLP syndrome: a case series and literature review. *Int. Urol. Nephrol.* 2019;51(6):987–94. DOI: 10.1007/s12255-019-02135-z
- Liu Q., Ling G.-J., Zhang S.-Q., Zhai W.-Q. et al. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):657. DOI: 10.1186/s12884-020-03346-4
- Ye W., Shu H., Yu Y., Li H. et al. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int. Urol. Nephrol.* 2019;51(7):1199–206. DOI: 10.1007/s12255-019-02111-7
- Trávníčková M., Gumulec J., Kořístek Z., Navrátil M. et al. HELLP syndrome requiring therapeutic plasma exchange due to progression to multiple organ dysfunction syndrome with predominant encephalopathy, respiratory and renal insufficiency. *Ceska Gynecol.* 2017;82(3):202–5.
- Erkurt M.A., Sarici A., Kuku I., Berber I. et al. The effect of therapeutic plasma exchange on management of HELLP syndrome: the report of 47 patients. *Trasfus. Apher. Sci.* 2021;60(5): 103248. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103248
- Федюнина И.А., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Асланов А.Г. Возможности неинвазивной диагностики поражения печени у беременных с преэклампсией и HELLP-синдромом. *Акушерство и гинекология.* 2021;6:73–9. Fedyunina I.A., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Aslanov A.G. Opportunities for noninvasive diagnosis of liver damage in pregnant women with preeclampsia and HELLP syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;6:73–9. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.6.73-9
- Kojima N., Kuroda K., Tani M., Kanazawa T. et al. Therapeutic plasma exchange in postpartum HELLP syndrome: a case report. *JA Clin. Rep.* 2023;9(1):9. DOI: 10.1186/s40981-023-00602-2
- Якубов А.В., Салогуб Г.Н., Комличенко Э.В., Курсанова Т.В. Клинический случай лечения пациентки с аГУС в акушерской практике. Опыт анестезиолого-реанимационной службы. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018;2:87–94. Yakubov A.V., Salogub G.N., Komlichenko E.V., Kirsanova T.V. Clinical case of treatment of patient with aHUS in obstetrical practice. Experience of anesthesiology and resuscitation department. *Annals of Critical Care.* 2018;2:87–94. (in Russian). DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-87-94
- Taj S., Mujtaba M., Miller B., Dandu S. et al. Role of plasmapheresis in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *Cureus.* 2023;15(2):e35520. DOI: 10.7759/cureus.35520
- Sarno L., Stefanovic V., Maruotti G.M., Zullo F. et al. Thrombotic microangiopathy during pregnancy: the obstetrical and neonatal perspective. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;237:7–12. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.018
- Распопин Ю.С., Колесниченко А.П., Синявская Н.В., Миллер А.А. и др. Многоликая тромботическая микроангиопатия — «ожерелье смерти» осложнений беременности и родов. *Клиническая нефрология.* 2017;2:32–6. Raspopin Yu.S., Kolesnichenko A.P., Sinyavskaya N.V., Miller A.A. et al. Many-faced thrombotic microangiopathy — “necklace of death” of complications of pregnancy and childbirth. *Clinical Nephrology.* 2017;2:32–6. (in Russian) 

Поступила / Received: 30.11.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.01.2024

Внутриутробное лечение неиммунной водянки плода при кистозно-аденоматозном пороке развития легкого I типа

Н.В. Косовцова ✉, М.В. Павличенко, Я.Ю. Поспелова, Н.А. Фёдорова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Представить опыт использования торако-амниотического шунта для лечения плода с диагнозом «неиммунная водянка плода» на фоне кистозно-аденоматозного порока развития легких I типа.

Основные положения. Врожденный кистозно-аденоматозный порок развития легких (КАПРЛ) представляет собой доброкачественное поражение легких, которое проявляется до рождения в виде кисты или образования в грудной клетке. Макрокистозная форма данного порока сопряжена со значительным риском гипоплазии легких, плеврального выпота, неиммунной водянки плода. Представлено собственное наблюдение пациентки с КАПРЛ I типа у плода и признаками неиммунной водянки.

Заключение. Применение внутриутробного торако-амниотического шунтирования может купировать проявления водянки при КАПРЛ I типа у плода.

Ключевые слова: кистозно-аденоматозный порок развития легких у плода, неиммунная водянка, торако-амниотическое шунтирование.

Для цитирования: Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Поспелова Я.Ю., Фёдорова Н.А. Внутриутробное лечение неиммунной водянки плода при кистозно-аденоматозном пороке развития легкого I типа. Доктор.Ру. 2024;23(2):60–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-60-64

Intrauterine Treatment of Nonimmune Fetal Dropsy with Type I Cystic Adenomatous Lung Malformation

N.V. Kosovtsova ✉, M.V. Pavlichenko, Ya.Yu. Pospelova, N.A. Fedorova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care; 1 Repin Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028

ABSTRACT

Aim. To present the experience of using a thoracoamniotic bypass for the treatment of a fetus diagnosed with nonimmune fetal dropsy, against the background of cystic adenomatous lung malformation type I.

Key points. Congenital cystic adenomatous pulmonary malformation (CAPRL) is a benign lung lesion that appears before birth as a cyst or mass in the chest. The macrocystic form of this defect is associated with a significant risk of pulmonary hypoplasia, pleural effusion, and non-immune fetal hydrops. We present our own observation of a patient with type 1 CAPRL in the fetus and signs of non-immune hydrops.

Conclusion. The use of intrauterine thoraco-amniotic shunting can stop the manifestations of hydrops in type I CAPRL in the fetus.

Keywords: cystic adenomatous malformation of the lungs in the fetus, non-immune hydrops, thoraco-amniotic shunt.

For citation: Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Pospelova Ya.Yu., Fedorova N.A. Intrauterine treatment of nonimmune fetal dropsy with type I cystic adenomatous lung malformation. Doctor.Ru. 2024;23(2):60–64. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-60-64

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный кистозно-аденоматозный порок развития легких (КАПРЛ) представляет собой доброкачественное поражение легких, которое проявляется до рождения в виде кисты или образования в грудной клетке. Состоит из аномальной легочной ткани, которая не функционирует должным образом, но продолжает расти. Гистологически представляется аномальной пролиферацией концевых респираторных бронхиол [1]. КАПРЛ также часто называют врожденной мальформацией легочных дыхательных путей. Данный порок развития встречается с частотой 1 : 25 000–1 : 35 000 [2]. Патологический процесс обычно затрагивает только одну долю легкого, а кистозные структуры возникают в результате чрезмерного разрастания терминальных бронхиол, с уменьшением количества альвеол [3].

КАПРЛ пренатально классифицируется на макрокистозный и микрокистозный в зависимости от его появления при пренатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) [4];

- тип I (макрокистозный) — 50–70% случаев, характеризуется множественными крупными кистами (до 10 см) или одиночной доминантной, часто многокамерной кистой, с псевдомногослойным, реснитчатым, цилиндрическим эпителием, напоминающим дистальное бронхиальное дерево, с нормальными альвеолами между кистами. При визуализации одной кисты дифференциальный диагноз может проводиться с врожденной паренхиматозной кистой и бронхогенной кистой [5];
- тип II (микрокистозный тип) — 20–40% случаев, обычно представляется множественными крошечными кистозными структурами диаметром меньше 2 см;

✉ Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — E-mail: kosovcovan@mail.ru

- тип III (солидный тип) — более 10% случаев, выглядит как объемная солидная масса с кистами менее 0,5 см в диаметре, имитируя терминальные бронхиолы и альвеолярные протоки — считается формой легочной гиперплазии.

Микрокистозная мальформация, которая проявляется как сплошная экзогенная масса, имеет тенденцию к спонтанной регрессии примерно через 26–28 нед беременности [6,7]. С другой стороны, макрокистозные поражения, которые содержат одиночные или множественные кисты диаметром 5 мм и более, обычно не регрессируют, поскольку жидкость накапливается внутри кист [8]. Макрокистозная форма КАПРЛ сопряжена со значительным риском гипоплазии легких, плеврального выпота, отека плода и последующей гибели [4].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В Уральском научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества (НИИ ОММ) в 2010–2021 гг. проведено ретроспективное исследование 26 плодов с подтвержденным постнатально КАПРЛ. Все пациентки (n = 26) были старше 20 лет (средний возраст 25 лет), повторнородящие, повторнородящие. У 100% пациенток диагноз КАПРЛ был установлен внутриутробно на втором скрининговом ультразвуковом исследовании. Во всех случаях процесс был односторонним. В 25 случаях был зарегистрирован солидный тип КАПРЛ (тип III). В 4 случаях произошла спонтанная регрессия порока. Только в 1 случае нами был зафиксирован тип I порока с развитием неиммунной водянки плода. Данной пациентке проведены кордоцентез и одностороннее плевроамниальное шунтирование для опорожнения крупной кисты. Установлен отечественный плевроамниальный шунт 3Fr, 49 мм, разработанный в НИИ ОММ и изготовленный из силиконовой трубки наружным диаметром $1,05 \pm 0,03$ мм и внутренним диаметром $0,55 \pm 0,03$ мм (патент № 2728944 от 03.08.2020). Исследования плода проводились на ультразвуковом аппарате Voluson E8 и магнитно-резонансном томографе GE Signa HDxt 1.5 T.

Пациентка К., 30 лет, жительница Свердловской области, 2-я беременность, 2-е роды. Соматический и акушерско-гинекологический анамнез не отягощены.

В 20 нед проведен второй УЗИ-скрининг: в нижней и средней части правого легкого плода обнаружено многокамерное, анэхогенное образование с перегородками. Выставлен диагноз: КАПРЛ типа I.

В 23–24 нед, по данным УЗИ, в области правого легкого плода обнаружены множественные кистозные включения от 10 до 30 мм. Сердце смещено в левую половину грудной полости, наблюдается асцит у плода. Рекомендована консультация в НИИ ОММ, от которой пациентка отказалась.

В сроке 28 нед беременности в структуре легких плода выявлены множественные кистозные включения до 43 мм в диаметре. Выраженный асцит у плода. Диагноз КАПРЛ типа I подтвержден.

В 28–29 нед беременности пациентка госпитализирована в НИИ ОММ. Проведено УЗИ: предполагаемая масса плода 2510 г. Индекс амниотической жидкости = 23 см — многоводие. У плода визуализирован асцит до 40 мм, сердце смещено влево, левое легкое гипоплазировано, в правом легком визуализируются кистозные включения в диаметре 43 и 21 мм, кисты заполняют весь объем легкого. Неиммунная водянка плода на фоне КАПРЛ типа I, смещение средостения. Соотношение объема мальформации (см^3) к окружности головки плода (см) = 1,9. Плацента по передней стенке, тол-

щиной 67 мм — отек плаценты. Кровотоки у плода в пределах нормы (рис. 1, 2).

Проведено полное клинико-лабораторное обследование и МРТ: правое легкое плода представлено кистозно-аденоматозной перестройкой: конгломерат разнокалиберных тонкостенных кист (киста максимального размера до 50 мм, дополнительно — крупные кисты около 30 и 40 мм, множественные мелкие кисты, по суммарному объему не уступающие сумме крупных). Правое легкое увеличено, типичной легочной ткани не содержит. Средостение резко сдвинуто влево. Левое легкое значительно уменьшено (объем типичной легочной ткани не более 8 мм). В брюшной полости определяется выпот (до 34 мм). Живот увеличен. Заключение — врожденный порок развития плода: КАПРЛ, смещение средостения влево, гипоплазия левого легкого, компрессия левого легкого. Выраженный асцит у плода. Плацента расположена по передней стенке, толщиной 69 мм — отек плаценты (рис. 3).

По решению консилиума, учитывая возможную внутриутробную хирургическую коррекцию сформировавшегося порока развития у плода, срок беременности, настрой пациентки на дальнейшее вынашивание и пролонгирование беременности, рекомендовано оперативное фетальное вмешательство в объеме плевроамниального шунтирования, а также пункции брюшной полости плода с эвакуацией трансудата.

Рис. 1. Неиммунная водянка плода при кистозно-аденоматозном пороке развития легких типа I.

Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Nonimmune fetal dropsy with type I cystic adenomatous defect. *All photos in the paper courtesy of the authors*

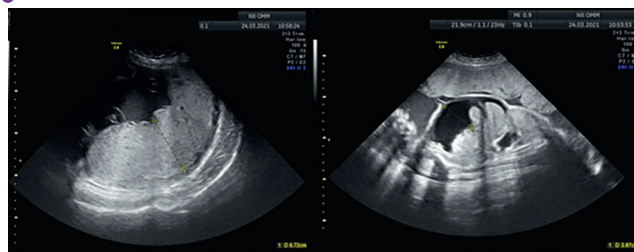


Рис. 2. Кистозно-аденоматозный порок развития легких типа I у плода

Fig. 2. Type I of cystic adenomatous lung malformation in the fetus

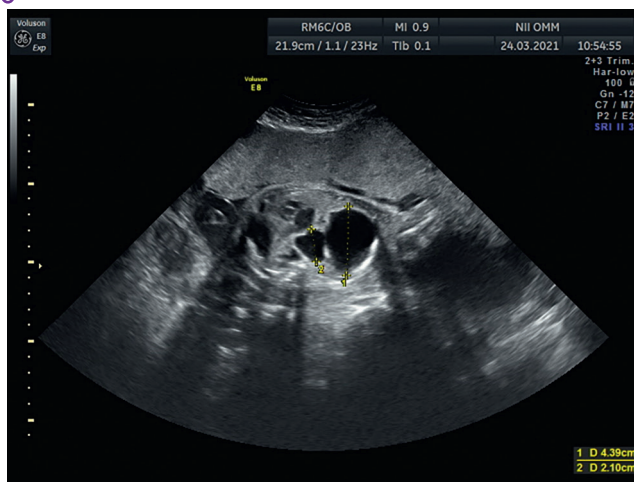
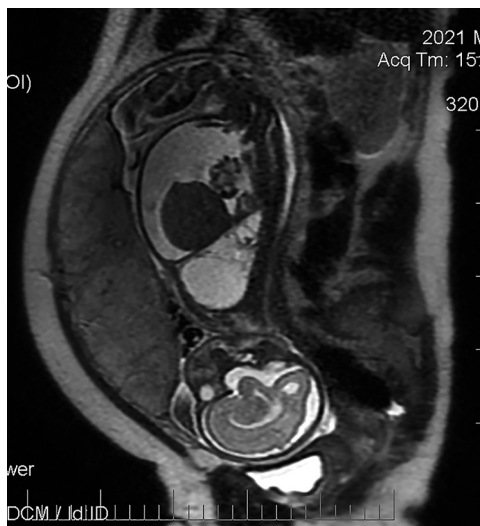


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма: правое легкое плода представлено кистозно-аденоматозной перестройкой — конгломерат разнокалиберных тонкостенных кист, в брюшной полости определяется выпот

Fig. 3. Magnetic resonance imaging: the right lung of the fetus is represented by a cystic-adenomatous rearrangement — a conglomerate of thin-walled cysts of various sizes, an effusion is determined in the abdominal cavity



В 29 нед беременности проведена операция шунтирования кисты правого легкого и лапароцентез. В асептических условиях под контролем УЗИ проведен осмотр плода, выбрано удобное место для пункции. С целью обездвиживания плода в вену пуповины введено 0,1 мг ардуана. С целью обезболивания — фентанил (10 мг/кг веса). Произведена пункция кисты правого легкого (диаметром 50 мм), установлен стент «СДЕ-МЕД» (патент № 2728944 от 03.08.2020). Проведен лапароцентез с целью удаления жидкости из брюшной полости плода (объем удаленного транссудата 400 мл). Назначена антибактериальная терапия.

При посеве жидкости из кист плевральной полости, жидкости из брюшной полости плода, околоплодных вод микрофлора не обнаружена (рис. 4, 5).

В 30 нед беременности проведен контроль УЗИ. Отмечена положительная динамика в состоянии плода. В верхней доле правого легкого визуализировались 2 кисты диаметром 23 и 18 мм. Стент определялся в опорожненной кисте правого легкого. Левое легкое 42 × 21 мм. Кровоток в легких визуализируется. Ось сердца более 45°. Асцит 8 мм.

В 32 нед беременности отмечено купирование признаков неиммунной водянки плода.

В 37 нед беременности произошло преждевременное излитие околоплодных вод, выпадение ножки плода, в связи с чем пациентка была родоразрешена способом операции кесарево сечение. На операции на 5-й минуте извлечена доношенная девочка, 3050 г, 50 см, окружность головы 34 см, окружность груди 35 см, 6/7 баллов по Апгар.

Проведена оценка показателей физического развития по шкале INTERGROWTH-21: масса — 79,8 центиль, длина — 96,5 центиль, окружность головы — 90,3 центиль. Все показатели укладываются в ± 2 Z-scores, что свидетельствует

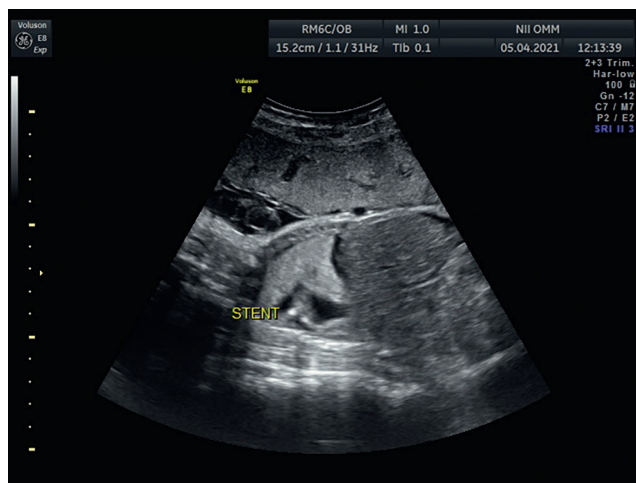
Рис. 4. Стент в крупной кисте

Fig. 4. Stent in a large cyst



Рис. 5. Купировалась неиммунная водянка плода, киста опорожнилась

Fig. 5. Non-immune dropsy of the fetus was stopped, the cyst emptied



о соответствии гестационному сроку. Спонтанное дыхание у новорожденной появилось на 1-й минуте жизни. В связи с респираторными нарушениями оказаны первичная реанимационная помощь, респираторная поддержка методом СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure). Из родильного зала ребенок транспортирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Выхаживался в условиях клинического инкубатора.

Основные показатели: частота дыхания — 56 в минуту, частота сердечных сокращений — 154 уд/мин, артериальное давление — 86/34 мм рт. ст., среднее — 56 мм рт. ст., SpO₂ — 97%. Показатели СРАР-терапии: FiO₂ — 50%, Flow — 8 л/мин. Оценка по Сильверману — 3 балла. Отмечались умеренные нарушения биомеханики дыхания, втяжение Гаррисоновой борозды и межреберий. При аускультации легких отмечалось умеренное ослабление дыхания справа, единичные хрипы справа. После рождения, по рекомендации хирурга, в асептических условиях стент был удален, наложена асептическая повязка. На рентгенограмме после рождения в прямой проекции и горизонтальном положении выявлены расширенные межреберные промежутки справа, крупная воздушная

полость от 2-го до 8-го ребра с толстой неравномерной стенкой, наружный контур четкий и ровный, внутренний контур четкий со спиклами. От уровня 2-го реберно-позвоночного сочленения до середины полости визуализировался стент. По нижнему краю полости определялись разнокалиберные сливные воздушные полости с неравномерной стенкой. Тень средостения смещена влево. Левое легочное поле пневматизировано, сосудистый рисунок сохранен. Слева синусы острые. Купол диафрагмы с четким контуром. Заключение: КАПРЛ. Состояние после стентирования крупной кисты справа. Смещение средостения влево. Все исследуемые лабораторные показатели (общий анализ крови, биохимический анализ крови, газы крови) были в пределах допустимых значений.

После стабилизации состояния (ВНСПАР в течение 1,5 ч, затем увлажненный, подогретый O₂ через высокопоточные канюли 2 ч, далее 40% увлажненный подогретый O₂ через лицевую маску), для дальнейшей диагностики и лечения в возрасте 4 ч жизни ребенок переведен в областную детскую клиническую больницу № 1. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием выявлены объемное кистозное образование нижней доли правого легкого и синдром внутригрудного напряжения со смещением средостения влево, что явилось абсолютным показанием для экстренной хирургической коррекции.

В возрасте 5 дней для коррекции выявленных изменений выполнены заднебоковая торакотомия справа, резекция нижней доли правого легкого с кистозным образованием, дренирование правой плевральной полости. Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений.

В течение 1-го года жизни пациентка регулярно наблюдалась в условиях научной поликлиники НИИ ОММ. У младенца фиксировались нормальные темпы физического и нервно-психического развития. Нарушений биомеханики дыхания, деформации грудной клетки, других респираторных нарушений не выявлено. При аускультации легких отмечено пуэрильное дыхание, равномерное проведение по всем полям, частота дыхания — 28 в минуту, частота сердечных сокращений — 124 уд/мин, SpO₂ — 98%. Лабораторные показатели (общий анализ крови, газы и электролиты крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма) в эпикризные сроки (3–6–9–12 мес) были в пределах физиологической нормы. Нарушений биомеханики дыхания не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нормальных легких периоды анатомического развития подразделяются на фазы. Железистая фаза эмбрионального развития — с 3-й по 16-ю неделю эмбрионального развития. Заканчивается железистая фаза формированием эпителия легких и дыхательных путей из эндодермального зачатка. Каналикулярная фаза эмбрионального развития — с 17-й по 23-ю неделю эмбрионального развития. Характеризуется формированием просвета бронхов, развитием и васкуляризацией будущих респираторных отделов легкого. Альвеолярная фаза эмбрионального развития начинается с 24-й недели эмбрионального развития и захватывает постнатальный период. В альвеолярную фазу происходит окончательное формирование альвеол [4]. Большинство случаев КАПРЛ возникает во время псевдоглангулярного периода альвеолярной фазы, когда происходит быстрое расширение проводящих дыхательных путей и периферических канальцев легких.

Существует несколько прогностических маркеров при обнаружении КАПРЛ у плода: размер и тип мальформации, наличие смещения средостения, полигидрамнион или водянка. Для определения целесообразности оперативного лечения также используют отношение объема кистозно-аденоматозного образования в легких (см³) к окружности головы плода (см). Плод с соотношением этих параметров более 1,6 имеет повышенный риск развития водянки, и такие случаи требуют особенно тщательного наблюдения и шунтирования крупной кисты легкого. Тогда как данное соотношение менее или равное 1,6 говорит о низком риске развития данного осложнения [8–10].

В нашем случае соотношение объема мальформации к окружности головки плода было равно 1,9. Очевидно, что при наличии неблагоприятных прогностических маркеров в таком случае должен был быть рассмотрен вопрос о внутриутробном хирургическом вмешательстве.

Однако следует отметить, что в настоящее время не существует универсальных рекомендаций по фетальной терапии больших кистозных образований легкого. Вмешательства на плоде в таких случаях могут быть обоснованы гестационным возрастом, размером КАПРЛ и наличием маркеров неблагоприятного исхода.

Микрокистозные мальформации легких имеют тенденцию к уменьшению, в отличие от макрокистозных поражений, которые могут увеличиваться, а также могут вызывать компрессию сердца с изменением гемодинамики и водянку плода из-за повышенного центрального венозного давления [4, 9, 12]. В литературе описаны случаи с неблагоприятными исходами именно при макрокистозных мальформациях легких. Следовательно, эти поражения могут потребовать внутриутробной терапии, в частности, установки торако-амниотического шунта [4, 10].

В настоящее время пренатальная терапия этих поражений включает аспирацию кисты, торако-амниотический шунт, инъекцию склерозирующего агента и открытую хирургию плода. Внутриматочная склеротерапия используется и для лечения кистозной гигромы и бронхолегочной секвестрации [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая картина КАПРЛ разнообразна. У части пациентов при рождении отмечается дыхательная недостаточность, другие страдают рецидивирующей пневмонией в старшем возрасте. Симптоматика поражения органов дыхания появляется у большинства пациентов в течение первых 2 лет жизни. У половины новорожденных клиническая картина проявляется сразу после рождения на 1-й день жизни, кроме тех случаев, когда наблюдается значительный внутриутробный регресс. Своевременная внутриутробная коррекция данного состояния позволит снизить частоту заболеваний бронхолегочной системы у новорожденных.

Наш случай показал, что применение внутриутробного торако-амниотического шунтирования может купировать проявления водянки при КАПРЛ типа I у плода. Наибольшая киста после шунтирования уменьшилась, а впоследствии полностью опорожнилась, водянка плода купировалась, а сердечная функция плода улучшилась.

Таким образом, можно рекомендовать данный метод как декомпрессионную терапию в качестве внутриутробного лечения для плодов с макрокистозным типом КАПРЛ при начальных проявлениях водянки плода.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Костюченко Ю.Р. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Косовцова Н.В. — хирургическое лечение, диагностические исследования, анализ полученных данных, разработка концепции и плана статьи, написание текста, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Павличенко М.В. — диагностические исследования, анализ полученных данных, разработка концепции и плана статьи, написание текста; Поспелова Я.Ю. — анализ полученных данных, сбор и обработка материалов, написание текста; Фёдорова Н.А. — сбор и обработка материалов, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kosovtsova, N.V. — surgical treatment, diagnostic studies, analysis of data obtained, development of the concept and plan of the article, text writing, final editing, approval of manuscript for publication; Pavlichenko, M.V. — diagnostic studies, analysis of the data obtained, development of the concept and plan of the article, writing the text; Pospelova, Ya.Yu. — analysis of the data obtained, collection and processing of materials, writing text; Fedorova, N.A. — collection and processing of materials, writing text.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациента. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 04.08.2023).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The research protocol was approved by the local Ethics Committee of of Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care (protocol No. 4 of 04.08.2023).

Об авторах / About the authors


Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — д. м. н., заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Павличенко Мария Васильевна / Pavlichenko, M.V. — к. м. н., старший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, заведующая отделением детской реабилитации ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5121-5672. <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>. E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru

Поспелова Яна Юрьевна / Pospelova, Ya.Yu. — врач ультразвуковой диагностики, аспирант ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7790-4074. <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru

Фёдорова Наталья Анатольевна / Fedorova, N.A. — очный аспирант, врач — акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-1474-4978>. E-mail: fedotova.natasha95@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bunduki V., Ruano R., da Silva M.M. et al. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Prenat. Diagn.* 2000;20(6):459–464. DOI: 10.1002/1097-0223(200006)20:6<459::aid-pd851>3.0.co;2-f
- Wilson R.D., Hedrick H.L., Liechty K.W. et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006;140(2):151–155. DOI: 10.1002/ajmg.a.31031
- Mahle W.T., Rychik J., Tian Z.Y. et al. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000;16(7):620–662. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00254.x
- Davenport M., Warne S.A., Cacciaguerra S. et al. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *J. Pediatr. Surg.* 2004;39(4):549–556. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.021
- Nugent C.E., Hayashi R.H., Rubin J. Prenatal treatment of type I congenital cystic adenomatoid malformation by intrauterine fetal thoracostomy. *J. Clin. Ultrasound.* 1989;17(9):675–677. DOI: 10.1002/jcu.1870170912
- Adzick N.S., Harrison M.R., Crombleholme T.M. et al. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am. J. Med. Genet.* 1998;179(4):884–889. DOI: 10.1016/s0002-9378(98)70183-8
- Adzick N.S., Harrison M.R., Flake A.W. et al. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J. Pediatr. Surg.* 1993;28(6):806–812. DOI: 10.1016/0022-3468(93)90332-f
- Crombleholme T.M., Coleman B., Hedrick H. et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J. Pediatr. Surg.* 2002;37(3):331–338. DOI: 10.1053/jpsu.2002.30832
- Clark S.L., Vitale D.J., Minton S.D. et al. Successful fetal therapy for cystic adenomatoid malformation associated with second-trimester hydrops. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;157(2):294–295. DOI: 10.1016/s0002-9378(87)80154-0
- Dommergues M., Louis-Sylvestre C., Mandelbrot L. et al. Congenital adenomatoid malformation of the lung: when is active fetal therapy indicated? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;177(4):953–958. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70300-4
- Schrey S., Kelly E.N., Langer J.C. et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012;39(5):515–520. DOI: 10.1002/uog.11084
- Ierullo A.M., Ganapathy R., Crowley S. et al. Neonatal outcome of antenally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005;26(2):150–153. DOI: 10.1002/uog.1920
- Bermudez C., Perez-Wulff J., Bufalino G. et al. Percutaneous ultrasound-guided sclerotherapy for complicated fetal intralobar bronchopulmonary sequestration. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007;29(5):586–589. DOI: 10.1002/uog.3944
- Bermudez C., Perez-Wulff J., Arcadipane M. et al. Percutaneous fetal sclerotherapy for congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagn. Ther.* 2008;24(3):237–240. DOI: 10.1159/000151345
- Lee F.L., Said N., Grikscheit T.C. et al. Treatment of congenital pulmonary airway malformation induced hydrops fetalis via percutaneous sclerotherapy. *Fetal Diagn. Ther.* 2012;31(4):264–268. DOI: 10.1159/000336226 

Поступила / Received: 14.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.10.2023

Факторы риска рецидивирования внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте

М.Р. Оразов^{1,2}, Л.М. Михалёва³, С.Я. Исмаилзаде¹

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

² ООО «ПРИОР КЛИНИКА»; Россия, г. Москва

³ «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить факторы риска рецидивирующего течения внутриматочных синехий (ВМС) у женщин репродуктивного возраста.

Дизайн. Открытое сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 89 пациенток репродуктивного возраста, страдавших ВМС, с подтвержденным диагнозом, по данным гистероскопии и морфологического исследования. Сформированы две группы в зависимости от течения ВМС: основная группа (n = 45) — женщины с рецидивирующим течением ВМС (1 и более эпизодов в течение года), группа сравнения — пациентки с впервые выявленными ВМС (n = 44). Средний возраст участниц основной группы составил 36 ± 6 лет, группы сравнения — 30 ± 3 года.

Результаты. У пациенток с рецидивом ВМС статистически значимо чаще были расстройства менструального цикла в анамнезе (отношение шансов (ОШ) = 4,5; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,7–12,3), чем у женщин с впервые выявленными ВМС (p < 0,05), диффузный аденомиоз (ОШ = 5,4; 95% ДИ: 2,2–13,6) (p < 0,05). Пациентки с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом имели высокий риск рецидива ВМС (ОШ = 4,0; 95% ДИ: 1,6–9,7) (p < 0,05). В несколько раз увеличивают его оперативные вмешательства: неоднократные выскабливания слизистой полости матки из-за аномальных маточных кровотечений (ОШ = 17,3; 95% ДИ: 5,8–51,3) (p < 0,001), миомэктомия в анамнезе по поводу субмукозного миоматозного узла (ОШ = 7,4; 95% ДИ: 2,9–18,8) (p < 0,001), гистерорезектоскопический адгезиолизис с использованием монополярной энергии (ОШ = 4,4; 95% ДИ: 1,7–11,3) (p < 0,001).

Заключение. Обнаруженные факторы риска рецидивирующего течения ВМС позволят в дальнейшем своевременно выявлять женщин с высоким его риском и проводить профилактику заболевания.

Ключевые слова: внутриматочные синехии, рецидив, факторы риска, репродуктивный возраст.

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Исмаилзаде С.Я. Факторы риска рецидивирования внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте. Доктор.Ру. 2024;23(2):65–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-65-67

Risk Factors for Recurrence of Intrauterine Synechiae in Reproductive Age

M.R. Orazov^{1,2}, L.M. Mihaleva³, S.Ya. Ismailzade¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

² PRIOR CLINIC LLC.; 4 Potapovsky lane, build. 1, Moscow, Russian Federation 101000

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3 Tsyurupa Str., Moscow, Russian Federation 117418

ABSTRACT

Aim. To identify risk factors for recurrent intrauterine synechiae in women of reproductive age.

Design. A comparative prospective study.

Materials and methods. The study enrolled 89 female patients of reproductive age with confirmed intrauterine adhesions (IUA), according to hysteroscopy and morphology. Patients were divided into two groups depending on the course of IUA: main group (n = 45) — women with recurrent IUA (at least one episode during the year), and reference group (n = 44) — patients with IUA de novo. The mean age of patients in the main and reference groups was 36 ± 6 and 30 ± 3 years old, respectively.

Results. A history of emmeniopathy was statistically more common in patients with recurrent IUA (odds ratio (OR) = 4.5; 95% confidence interval (CI): 1.7–12.3) as compared to women with IUA de novo (p < 0.05), diffuse adenomyosis (OR = 5.4; 95% CI: 2.2–13.6) (p < 0.05). Patients with morphologically confirmed chronic endometritis had a high risk of recurrent IUA (OR = 4.0; 95% CI: 1.6–9.7) (p < 0.05). The risk is several times higher after surgeries: repeated curettage of uterine cavity due to abnormal uterine bleeding (OR = 17.3; 95% CI: 5.8–51.3) (p < 0.001), a history of myomectomy due to a submucous myomatous nodule (OR = 7.4; 95% CI: 2.9–18.8) (p < 0.001), hysteroscopic adhesiolysis with monopolar energy (OR = 4.4; 95% CI: 1.7–11.3) (p < 0.001).

Conclusion. The mentioned risk factors of recurrent IUA make it possible to timely identify women with a high risk of the disease and undertake preventive measures.

Keywords: intrauterine synechiae, recurrence, risk factors, reproductive age.

For citation: Orazov M.R., Mihaleva L.M., Ismailzade S.Ya. Risk factors for recurrence of intrauterine synechiae in reproductive age. Doctor.Ru. 2024;23(2):65–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-65-67

✉ Оразов Мекан Рахимбердыевич / Orazov, M.R. — E-mail: omekan@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочные спайки, или синехии (ВМС), являются одной из нерешенных проблем медицины во всем мире. Основные клинические проявления при ВМС — циклические боли, нарушения менструального цикла, бесплодие [1].

Наблюдается устойчивая тенденция к повышению с каждым годом распространенности ВМС. Однако точные показатели заболеваемости неизвестны и могут быть недооценены в связи с отсутствием патогномоничных симптомов или невыраженной клинической картиной [2, 3]. Частота встречаемости ВМС у женщин после самопроизвольного аборта в первом триместре составляет 13%, после поздних самопроизвольных выкидышей — 30%. Аномалия развития плаценты (врастание плаценты) приводит к увеличению риска появления синдрома Ашермана [4].

По некоторым данным, распространенность ВМС достигает 24% у женщин после родов через естественные родовые пути или после неразвивающейся беременности [4, 5]. Частота синдрома Ашермана составляет 5–39% у женщин с первичным невынашиванием, после гистероскопической миомэктомии — 31–78% [6, 7]. Вероятность рецидива при отсутствии предотвращающих мер колеблется от 25 до 92% [8, 9].

Нужно отметить, что малоинвазивные технологии, которые снижают травматичность внутриматочных оперативных вмешательств, и современные противовоспалительные средства, к сожалению, не улучшили статистику распространенности ВМС в клинической практике.

Цель исследования: выявить факторы риска рецидивирующего течения ВМС у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в гинекологическом отделении Городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана с 2020 по 2023 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы (протокол № 10 от 19.05.2022 г.). Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 89 пациенток репродуктивного возраста, страдавших ВМС, с подтвержденным диагнозом, по данным гистероскопии и морфологического заключения. В ходе исследования сформированы две группы в зависимости от течения ВМС: основная группа ($n = 45$) — женщины с рецидивирующим течением (в течение года), группа сравнения — пациентки с впервые выявленными ВМС ($n = 44$). Все они были направлены в гинекологическое отделение ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана для оперативного лечения на фоне

клинически подтвержденной картины ВМС. Средний возраст участниц основной группы составил 36 ± 6 лет, группы сравнения — 30 ± 3 года.

В ходе исследования анализировались клиничко-анамнестические данные пациенток изучаемой когорты.

Собранные данные проанализированы с помощью статистического программного обеспечения SPSS версии 21 (программное обеспечение IBM SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Использовался критерий Колмогорова — Смирнова для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению. Далее нормально распределенные количественные показатели описывали при помощи средней арифметической величины, стандартного отклонения, отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95% ДИ); t-критерий Стьюдента применяли для сравнения двух групп по количественному показателю при условии равенства дисперсий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимых различий по соматическим заболеваниям между женщинами основной группы и группы сравнения, не было ($p > 0,05$).

У пациенток с рецидивом ВМС значимо чаще регистрировались расстройства менструального цикла в анамнезе (ОШ = 4,5; 95% ДИ: 1,7–12,3), чем при впервые выявленных ВМС ($p < 0,05$), а также диффузный аденомиоз (ОШ = 5,4; 95% ДИ: 2,2–13,6) ($p < 0,05$). Ввиду патогенетических аспектов возникновения ВМС не удивительно, что морфологически верифицированный хронический эндометрит тоже значимо чаще встречался у женщин с рецидивирующим течением ВМС (ОШ = 4,0; 95% ДИ: 1,6–9,7) ($p < 0,05$).

Основными факторами риска развития рецидива ВМС становятся внутриматочные оперативные вмешательства [5]. Данные, полученные в ходе нашего исследования, соответствуют результатам зарубежных авторов [5, 7]: неоднократные выскабливания слизистой полости матки из-за аномальных маточных кровотечений (ОШ = 17,3; 95% ДИ: 5,8–51,3) ($p < 0,001$), миомэктомия в анамнезе по поводу субмукозного миоматозного узла (ОШ = 7,4; 95% ДИ: 2,9–18,8) ($p < 0,001$), гистерорезектоскопический адгезиолизис с использованием монополярной энергии (ОШ = 4,4; 95% ДИ: 1,7–11,3) ($p < 0,001$) являются ключевыми предикторами развития рецидива ВМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные факторы риска рецидивирующего течения ВМС позволят в дальнейшем своевременно выявлять женщин с высоким его риском и проводить профилактику заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Оразов М.Р. — накопление первичного материала, статистическая обработка полученных данных, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Михалёва Л.М. — обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Исмаиладзе С.Я. — курация пациенток, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Orazov, M.R. — collection of primary material, statistical data processing, text analysis, approval of the manuscript for publication; Mihaleva, L.M. — thematic publications reviewing, approval of the manuscript for publication; Ismailzade, S.Ya. — patient supervision, text of the article.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Исследование не имело спонсорской поддержки.
The study had no sponsorship.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы (протокол № 10 от 19.05.2022 г.). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.
This study was approved by the Ethics Committee at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia UNC name (minutes No. 10 dated 19 May 2022). All patients signed voluntarily Informed Consent Form for the participation in the study.

Об авторах / About the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич / Orazov, M.R. — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, врач акушер-гинеколог ООО «ПРИОР КЛИНИКА» (PRIOR CLINIC), д. м. н., профессор. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <http://orcid.org/0000-0002-1767-5536>. E-mail: omekan@mail.ru
Михалёва Людмила Михайловна / Mikhaleva, L.M. — д. м. н., профессор, директор «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 2086-7513. <http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы / Ismailzade, S.Ya. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 <http://orcid.org/0000-0002-7428-0469>. E-mail: sevka_monika@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lee W.L., Liu C.H., Cheng M., Chang W.H. et al. Focus on the primary prevention of intrauterine adhesions: current concept and vision. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(10):5175. DOI: 10.3390/ijms22105175
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалёва Л.М. и др. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток. *Гинекология.* 2021;23(6):480–4. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M. et al. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. *Gynecology.* 2021;23(6):480–4. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201292
- Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Хамошина М.Б., Исмаилзаде С.Я. Внутриматочные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления. *Медицинский совет.* 2023;5:72–80. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Ismailzade S.Ya. Intrauterine adhesions: from pathogenesis to effective coping technologies. *Medical Council.* 2023;5:72–80. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2023-088
- Smikle C., Yarrarapu S.N.S., Khetarpal S. Asherman Syndrome. [Updated 2022 Jun 27]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448088/> (дата обращения — 15.01.2024).*
- Kou L., Jiang X., Xiao S., Zhao Y.Z. et al. Therapeutic options and drug delivery strategies for the prevention of intrauterine adhesions. *J. Control. Release.* 2020;318:25–37. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.007
- Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Исмаилзаде С.Я., Безуглова Т.В. и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит — есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2022;24(2):144–9. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ya., Bezuglova T.V. et al. Intrauterine synechiae and chronic endometritis — is there a causal relationship? *Gynecology.* 2022; 24(2):144–9. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417.
- Sevinç F., Oskovi-Kaplan Z.A., Çelen Ş., Ozturk Atan D. et al. Identifying the risk factors and incidence of Asherman Syndrome in women with post-abortion uterine curettage. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021;47(4):1549–55. DOI: 10.1111/jog.14667
- Kanlaya R., Peerapen P., Nilnumkhum A., Plumworasawat S. et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and fibrotic changes of renal cells via GSK-3 β /b-catenin/Snail1 and Nrf2 pathways. *J. Nutr. Biochem.* 2020;76:108266. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2019.108266
- Wang J., Yang C., Xie Y., Chen X. et al. Application of bioactive hydrogels for functional treatment of intrauterine adhesion. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021;9:760943. DOI: 10.3389/fbioe.2021.760943 

Поступила / Received: 31.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 17.10.2023