



Журнал основан в 2014 г.

Учредитель:
ОАО «Издательство "Медицина"»
ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Издатель:
ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

Зав. редакцией
С.Г. Матанцева
Тел. +7(967)206-23-91
E-mail: arhiv.akusherstva@yandex.ru

Все права защищены. Ни одна
часть этого издания не может быть
занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым
способом без предварительного
письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели.

Журнал индексируется:
– РИНЦ (eLibrary.ru)
– ВИНТИ
– ВАК
– Google Scholar
– WorldCat
– Ulrich's International Periodicals
Directory.

Редактор С.Г. Матанцева

Сдано в набор 08.08.2020.
Подписано в печать 31.08.2020.
Формат 60 × 88%.
Печать офсетная.
Заказ 0-6861-IV. Печ. л. 7,00.
Уч.-изд. л. 7,24. Усл. печ. л. 6,86.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в типографии
Михаила Фурсова.
196105, Санкт-Петербург,
ул. Благодатная, 69.
Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

индекс по каталогу «Роспечать»:
70646

индекс по каталогу «Пресса России»:
41335

Электронная версия:
www.elibrary.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел.: +7(495)308-8389

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2020. Т. 7.
№ 3. 113–168.

АРХИВ

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 7 • № 3 • 2020

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы женщины, плод и дальнейшее развитие новорождённого. Обзоры и лекции по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из печати монографии. Журнал входит в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор;
КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович, кандидат медицинских наук
(ответственный секретарь);

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук;
ИЩЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;
КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор;
КУЧЕРОВ Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;
НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор;
ФАДЕЕВ Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), **В.Ф. БЕЖЕНАРЬ** (Санкт-Петербург),
Ж.-М. BERAUD (Франция), **В.Ю. БОГАЧЁВ** (Москва), **Е. DELORME** (Франция),
Ж.-С. di RENZO (Италия), **Н.А. ЖАРКИН** (Волгоград), **С.Н. ЗАНЬКО**
(Республика Беларусь), **В.М. ЗУЕВ** (Москва), **М.И. КОВАЛЕВ** (Москва),
Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), **И.В. КУЗНЕЦОВА** (Москва), **М.А. КУРЦЕР** (Москва),
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), **С.Р. МРАВЯН** (Москва), **А.П. НИКОНОВ** (Москва),
Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), **Н.С.-М. ОМАРОВ** (Махачкала),
В.А. ПЕТРУХИН (Москва), **И.А. САЛОВ** (Саратов), **И.Ф. ФАТКУЛЛИН** (Казань),
М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), **Е.М. ШИФМАН** (Москва), **М. ШТАРК** (Германия)

Founder:

Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:

Eco-Vector LLC

Address: office 1H, 3 liter A,
Aptekarsky pereulok, 191186
Saint Petersburg, Russian
Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Advertisement contact:

Irina Sapsay

Phone: +7(495)308-8389

The journal indexing in:

- Russian Science Citation Index
- VINITI
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

Subscription:

<https://journals.eco-vector.com/2313-8726/>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES
**of OBSTETRICS
and GYNECOLOGY**

Arkhip Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 7 • Issue 3 • 2020

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **SOSNOVA Elena Alekseevna** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **MURASHKO Andrei Vladimirovich** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

ALEKSANDROV Leonid Semyonovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KAPTILNYY Vitaliy Aleksandrovich —
Candidate of Medical Sciences (Secretary)

DONNIKOV Andrei Yevgenyevich —
Candidate of Medical Sciences

ISHCHENKO Anatoly Ivanovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KOZLOVSKAYA Natalya Lvovna —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KUCHEROV Yury Ivanovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

NAPALKOV Dmitry Aleksandrovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

FADEEV Valentin Viktorovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),
J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN
(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),
I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEV (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRAYAN (Moscow),
A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),
I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)

Обзоры литературы

Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на развитие преждевременных родов у женщин разных этнических групп

116

Силькина М.О., Соснова Е.А. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины

120

Оригинальные статьи

Кастор М.В., Волков В.Г. Особенности родоразрешения при антенатальной гибели плода

124

Качанов И.В., Синчихин С.П., Кузнецов И.А., Степанян Л.В. Изменение уровня некоторых сывороточных протеинов у пациенток с раком молочных желёз на фоне проводимой терапии

131

Фаткуллина И.Б., Садыкова Л.А., Фаткуллина Ю.Н., Лазарева А.Ю., Парфирьев Ю.М. Влияние наркомагии на течение беременности и перинатальные исходы

134

Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Дрыгин А.Н. Возможность прогнозирования ранней неонатальной смерти

138

Самчук П.М., Азоева Э.Л., Ищенко А.И. Материнские факторы прегравидарного и ранних периодов гестации у женщин с высоким риском пренатальной диагностики

147

Савченко Т.Н., Озолия Л.А., Дергачева И.А., Половинкина Е.Н., Сафоница М.С. Цитокиновый статус и обеспеченность витамином D женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза

153

Филипенкова Т.Е., Щербак Л.Н., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Алексеенкова М.В., Панина О.Б. Полиморфизм генов, влияющих на ремоделирование соединительной ткани, у пациенток с бесплодием

158

Клинические наблюдения

Ищенко А.И., Мурашко А.В., Середина Т.А., Минакова А.Д. Трудности диагностики фето-материнского кровотечения в антенатальном периоде

165

Literature reviews

Proklova G.F., Chilova R.A., Sokova E.A., Kazakov R.E. Influence of *ADRB2* gene polymorphism on the development of preterm birth in women of different ethnic groups

Silkina M.O., Sosnova E.A. Chronic endometritis and its impact on female reproductive function

Original papers

Kastor M.V., Volkov V.G. Delivery modes in intrauterine fetal death

Kachanov I.V., Sinchikhin S.P., Kuznetsov I.A., Stepanyan L.V. Changing the level of some serum proteins in patients with breast cancer on the background of treatment therapy

Fatkullina I.B., Sadykova L.A., Fatkullina Yu.N., Lazareva A.Yu., Parfiryev Yu.M. The influence of drug abuse on the pregnancy and perinatal terminations

Bezhenar V.F., Ivanova L.A., Drygin A.N. The possibility of prediction of early neonatal death

Samchuk P.M., Azoyeva E.L., Ishchenko A.I. Maternal factors of preconceptual and early gestation periods in women with high prenatal diagnostic risks

Savchenko T.N., Ozoliny L.A., Dergacheva I.A., Polovinkina E.N., Safonina M.S. Cytokine status and availability of vitamin D in women with miscarriage of infectious genesis

Filipenkova T.E., Shcherbakova L.N., Balatskiy A.V., Samokhodskaya L.M., Alekseyenkova M.V., Pannina O.B. Polymorphism of genes affecting remodeling of connective tissue, in patients with infertility

Clinical observations

Ishchenko A.I., Murashko A.V., Seredina T.A., Minakova A.D. Difficulties in the diagnosis of feto-maternal bleeding in the antenatal period

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Проклова Г.Ф.¹, Чилова Р.А.¹, Сокова Е.А.², Казаков Р.Е.²

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ADRB2* НА РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

²Центр клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Чилова Раиса Алексеевна, д-р мед. наук, доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия; e-mail: rchilova@gmail.com

Преждевременные роды остаются острой медицинской и социально-экономической проблемой. Благополучное течение беременности и её завершение своевременными родами находятся в прямой зависимости от адекватного баланса иммунных взаимодействий между матерью и плодом на протяжении всей беременности, соответственно любой сбой этой системы может привести к катастрофическим последствиям. Уровень экспрессии цитокинов генетически детерминирован. Полиморфизм гена оказывает влияние на уровень цитокинов его экспрессии и функциональные возможности. Таким образом, полиморфизм генов цитокинов может оказывать влияние на развитие различных осложнений беременности, приводящих к преждевременному её завершению.

Ключевые слова: преждевременные роды; токолитическая терапия; полиморфизм гена *ADRB2*.

Для цитирования: Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А., Казаков Р.Е. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на развитие преждевременных родов у женщин разных этнических групп. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020;7(3):116–119. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-116-119>

Proklova G.F.¹, Chilova R.A.¹, Sokova E.A.², Kazakov R.E.²

INFLUENCE OF *ADRB2* GENE POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF PRETERM BIRTH IN WOMEN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Clinical Pharmacology Center “Scientific Center for Expertise of Medical Devices”, Ministry of Health of Russia, 127051, Moscow, Russian Federation

Preterm birth remains an acute medical and socio-economic problem. The successful course of pregnancy and its completion by timely delivery is directly dependent on an adequate balance of immune interactions between the mother and the fetus throughout the pregnancy, respectively, any failure of this system can lead to catastrophic consequences. The level of cytokine expression is genetically determined. Polymorphism of a gene affects the level of cytokines in its expression and functionality. Thus, polymorphism of cytokine genes can have an effect on the development of various pregnancy complications leading to its premature termination.

Keywords: preterm birth; tocolytic therapy; *ADRB2* gene polymorphism.

For citation: Proklova G.F., Chilova R.A., Sokova E.A., Kazakov R.E. Influence of *ADRB2* gene polymorphism on the development of preterm birth in women of different ethnic groups. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):116–119. (In Russ.)

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-116-119>

For correspondence: Raisa A. Chilova, MD, PhD, Prof., Associate prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: rchilova@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Proklova Gyuzel F., <https://orcid.org/0000-0003-3382-026X>

Chilova Raisa A., <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>

Sokova Elena A., <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Kazakov Ruslan E., <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

Received 26.05.2020

Accepted 30.06.2020

Исследования последнего десятилетия выявили связь развития преждевременных родов (ПР) с генетическими факторами, при этом наиболее достоверно описан генетический вклад матери в развитие ПР [1, 2]. Наиболее изученными в настоящее время

считаются единичные одонуклеотидные замены в различных генах. Достоверно доказано, что подобные замены могут влиять как на изменения экспрессии гена, так и на свойства конечного белкового продукта.

На скорость и результат родов влияет много факторов, но ряд исследований показывают важность связи между генетической предрасположенностью и преждевременными родами [2–5]. Эти выводы основаны на результатах многочисленных молекулярно-биологических исследований, в том числе изучения однонуклеотидных генных полиморфизмов [5]. В генетических ассоциативных исследованиях, организованных по типу случай–контроль, оцениваются кандидатные гены, связанные с различными патогенетическими механизмами, вовлечёнными в процесс спонтанных преждевременных родов, такими как воспаление и инфекция, реакция на стресс, функциональная недостаточность прогестерона и др. [6, 7]. В ряде научных исследований ген бета-2 адренорецептора (ген *ADRB2*) рассматривается в качестве кандидата при преждевременных родах [6, 7]. Однако вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфных маркеров гена *ADRB2* с вероятностью преждевременных родов в настоящее время полностью не исследован. Необходимо проведение дальнейших исследований на однотипных клинических выборках, и при этом нужно учитывать известные предикторы прерывания беременности. Ген *ADRB2* находится на 5-й хромосоме, и его генетическая изменчивость характеризуется изменением ряда однонуклеотидных последовательностей. Участок ДНК в кодирующей белок области гена *ADRB2*, в котором происходит замена гуанина G на аденин A, называется генетическим маркером G46A. Если в данной позиции находится гуанин (G), такой вариант гена обозначается как G-аллель, а если аденин (A) — A-аллель. В результате данной замены в аминокислотной последовательности белка *ADRB2* в позиции 16 аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly) [7–9]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) идентифицирован на β_2 -АР (β_2 -адренергический рецептор) с тремя SNP (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile) и специфично связан с изменёнными фенотипами. Отсутствие значительной связи существует между 16-м и 27-м кодоном. На самом деле, Glu27 в гомозиготном состоянии почти всегда связан с Gly16, в то время как Gln27 в гомозиготном состоянии может быть отражён с Arg16, Gly16 или Arg16Gly. Что касается распределения по гаплотипам, широко известно, что существует серьёзное неравновесие по сцеплению между кодонами гена *ADRB2*, определяющими аминокислоты в позициях 16 и 27, и Arg16, который практически никогда не появляется в присутствии Gly16 [7].

Мутации гена *ADRB2* заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (Arg16–Gly16), глутамин на глутаминовую кислоту (Gln27–Glu27) и треонин на изолейцин (Thr164–Ile164). Ген *ADRB2* кодирует β_2 -адренергический рецептор (β_2 -АР) — ионный белковый канал, встроенный в цитоплазматическую мембрану клетки, имеющий высокую степень сродства к адреналину и обеспечивающий повышение или понижение активности иннервируемой ткани или органа. β_2 -АР расположены на поверхности

многочисленных клеток гладких мышц (бронхов, матки, сосудов, и т. д.). Они обеспечивают релаксацию клеток в ответ на воздействие эндогенных катехоламинов и синтетических β_2 -агонистов.

Проведены исследования мутаций, приводящих к образованию миссенс-кодонов аминокислот 16 и 27 внеклеточного N-конца β_2 -адренергического рецептора, во многих сферах, включая терапию с применением ингибиторов β_2 -адренорецепторов при сердечно-сосудистых расстройствах и агонистов β_2 при респираторных заболеваниях [9].

Известно, что существуют межиндивидуальные генетические различия, которые определяют интранатальный фенотип, однако ассоциации генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту продемонстрированы для единичных генов. В первую очередь это касается гена, кодирующего β_2 -адренорецепторы, стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры. Стимуляция *ADRB2* эндогенных и экзогенных агонистов вызывает расслабление гладкой мускулатуры, что может повлиять на шейчную устойчивость матки к механическим растяжениям.

Гипотеза о том, что генотип β_2 -АР может влиять на исходы беременности у женщин с риском преждевременных родов, протестирована с помощью фармакогенетических исследований. Согласно результатам исследований, генетические варианты нуклеотидов гена *ADRB2*, кодирующих аминокислоты в позициях 16 и 27, ассоциируются с различным риском спонтанных преждевременных родов и, возможно, с восприимчивостью организма к терапии β -агонистами [10, 11]. В частности, вариант полиморфизма *ADRB2*, определяющий гомозиготность по Arg/Arg в 16 кодоне, по всей видимости, в значительной мере ассоциируется с предотвращением спонтанных преждевременных родов [11]. Считается, что эти часто встречающиеся полиморфизмы влияют на сокращение количества β_2 -адренорецепторов и снижение их чувствительности, хотя отношение между генотипом *ADRB2* и преждевременным родоразрешением может предполагать различную реактивность матерей на циркулирующие в организме эндогенные катехоламины или фармакологические β_2 -агонисты, которая приводит к изменению порога частоты преждевременных родов и родоразрешения [11, 12].

При исследовании беременных китайских женщин выяснено, что вариант полиморфизма *ADRB2* Gln27Glu (rs1042714) играет защитную роль в отношении возникновения преждевременных родов, но другой вариант полиморфизма *ADRB2* — Arg16Gly (rs1042713) в значительной степени не был связан с преждевременными родами. Тем не менее эти результаты противоречат результатам аналогичных исследований в популяции у беременных корейских женщин. Эти противоречивые результаты могут быть связаны с различной частотой

полиморфизма генов и преждевременных родов у разных рас, а также с небольшой популяцией исследования.

Однако вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена *ADRB2* с вероятностью преждевременных родов в настоящее время нельзя считать решённым. Необходимо проведение дальнейших исследований на клинических выборках, с учётом уже известных предикторов прерывания беременности. Результаты многочисленных исследований, проводимых в разных странах, свидетельствуют о большой генетической гетерогенности разных популяций, что необходимо учитывать при анализе генотипическо-фенотипических ассоциаций. Известно, что частота преждевременных родов среди афроамериканской популяции почти в два раза больше, чем среди европейской, о чем свидетельствуют исследования National Center for Health Statistics, проведённые в 2006 г. [12]. Расово-этнические различия могут быть связаны не только с разным социально-экономическим статусом, особенностями поведения и климатическими условиями проживания, но и с генетической гетерогенностью. С одной стороны, частота встречаемости определённых генотипов отличается у женщин разных этнических групп, а с другой — показано, что один и тот же аллель может быть ассоциирован с противоположными биомолекулярными эффектами у женщин разных этнических групп [13].

В настоящее время терапия угрожающих преждевременных родов является симптоматической и сводится к подавлению маточных сокращений. Однако, несмотря на появление современных токолитиков, частота преждевременных родов не снижается. Токолитические препараты, применяемые для супрессии маточных сокращений, должны пролонгировать беременность на время, достаточное для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода путём введения кортикостероидов и транспортировки беременной в стационар 3-й группы, оснащённый необходимым оборудованием для реанимации недоношенных новорождённых. Активные молекулярно-генетические исследования в области генетики человека в течение последнего десятилетия индуцировали появление новой области знаний — фармакогенетики, целью которой является изучение влияния особенностей генетики человека на эффективность лекарственных препаратов. Согласно результатам зарубежных исследований, эффективность токолитической терапии при угрожающих преждевременных родах зависит от аллельных вариантов данного гена у беременной [13, 14].

По данным ряда учёных, аллельный вариант 16 (Arg16Gly) снижает чувствительность к β_2 -адреномиметикам, а при 27 (Gln27Glu) практически отсутствует чувствительность к данному виду токолитической терапии. В то же время генотип 16Arg/16Arg ассоциирован с повышенной чувствительностью β_2 -адренорецепторов и пониженным риском спонтанных преждевременных родов. Учитывая возрастающую

роль инфекционно-воспалительного фактора, обратно пропорциональную сроку преждевременных родов, возможно предположить влияние полиморфизма генов цитокинов на эффективность токолитической терапии. Кроме того, имеющиеся литературные данные относительно генетической природы преждевременных родов рассматривают их в целом с 22 до 36⁶ недель. Вместе с тем логично было бы предположить различную степень участия полиморфизма генов в зависимости от классификации по сроку родов: 22–27⁶, 28–33⁶ и 34–36⁶ недель беременности. Подобных данных в доступной литературе не найдено [14, 15].

Заключение

Учитывая, что количество преждевременных родов во всём мире растёт, и этот факт является не только серьёзной медицинской, но и демографической и социально-экономической проблемой, изучение клинических, молекулярно-генетических, этнических факторов и влияния полиморфизма генов *ADRB2* и цитокинов на длительность пролонгирования беременности становится предметом пристального внимания и требует дальнейшего изучения учёным сообществом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Plunkett J., Muglia L. Genetic contributions to preterm birth: Implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann. Med.* 2008;40(3):167-79.
2. Menon R., Fortunato S.J., Velez Edwards D.R., Williams S.M. Association of genetic variants, ethnicity and preterm birth with amniotic fluid cytokine concentrations. *Ann. Hum. Genet.* 2010;74(2):165-83. doi: 10.1111/j.1469-1809.2010.00562.x
3. Hamilton B.E., Hoyert D.L., Martin J.A., Strobino D.M., Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics.* 2013; 131:548-58.
4. Gómez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H., Elovitz M.A., Baldwin D.A., Jeffcoat M.K. et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(4):386.e1-6.
5. Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2003 period linked birth/infant death data set. *Natl. Vital Stat. Rep.* 2006;54:1-29.
6. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379:2162-72.
7. Ozkur M., Dogulu F., Ozkur A., Gokmen B., Inaloz S.S., Aynacioglu A.S. Association of the Gln27Glu polymorphism of the beta-2-adrenergic receptor with preterm labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002;77:209-15.
8. Landau R., Xie H.G., Dishy V., et al. Beta-2 adrenergic receptor genotype and preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187: 1294-8.
9. Landau R., Morales M.A., Antonarakis S.E., Blouin J.L., Smiley R.M. Arg16 homozygosity of the beta-2 adrenergic receptor improves the outcome after beta-2 agonist tocolysis for preterm labor. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005;78:656-63.
10. Crider K.S., Whitehead N., Buus R.M. Genetic variation associated with preterm birth: A HuGE review. *Genet. Med.* 2005;7:593-604.
11. Kunihiro D., Istvan S., Santosh V. et al. β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J. Perinat. Med.* 2004;32: 413-7.

Обзоры литературы

12. Ríos J.C., McEwen J.G., Cuartas A. et al. Evaluación del efecto de cuatro polimorfismos en el gen del receptor adrenérgico β -2 en el parto pretérmino. *Colomb. Med.* 2008; 56:7-15.
13. Miller R.S., Smiley R.M., Daniel D., Weng Ch. Beta-2 adrenoceptor genotype and progress in term and late preterm active labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;205:137.e1-7.
14. Park J.Y., Lee N.R., Lee K.E., Park S., Kim Y.J., Gwak H.S. Effects of β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms on ritodrine therapy in pregnant women with preterm labor: prospective follow-up study. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15:12885-94.
15. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *Рус. мед. журн.* 2008;16(19):1252-5. [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Tactics of treatment of threatening premature birth. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;16(19):1252-5. (In Russ.)]

Поступила 26.05.2020
Принята к печати 30.06.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чилова Раиса Алексеевна, д.м.н., профессор [Raisa A. Chilova, MD, PhD, Professor], адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation], e-mail: rchilova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6331-3109>

Проклова Гюзель Фаритовна [Gyuzel F. Proklova], e-mail: guzelp@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-026X>

Сокова Елена Андреевна, к.м.н., доцент [Elena A. Sokova, MD, PhD], e-mail: sokova2@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Казakov Руслан Евгеньевич [Ruslan E. Kazakov], e-mail: rustic100@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>

© СИЛЬКИНА М.О., СОСНОВА Е.А., 2020

Силькина М.О., Соснова Е.А.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИНЫ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, РоссияДля корреспонденции: Силькина Марина Олеговна, студентка VI курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: silkina.mari5555@yandex.ru

Хронический эндометрит — локальное воспалительное заболевание, характеризующееся наличием плазматических клеток в строме эндометрия независимо от фазы менструального цикла. Этот диагноз можно подтвердить только на основании морфологического исследования биоптата эндометрия, что затрудняет постановку диагноза у клинически здоровых пациенток, неспособных забеременеть или выносить ребёнка. По статистике за последние пять лет, более чем у 30% женщин репродуктивного возраста с повторными неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и рецидивирующими выкидышами диагностируют хронический эндометрит. Поскольку эта патология связана с длительной персистенцией микробных ассоциаций в полости матки, то «золотым стандартом» лечения является антибактериальная терапия. Установлено, что в течение года после антибиотикотерапии более чем у 60% женщин увеличивается показатель наступления спонтанной беременности по сравнению с женщинами, не получающими лечение по поводу хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит; повторные неудачи имплантации; рецидивирующий выкидыш; антибиотикотерапия; беременность.

Для цитирования: Силькина М.О., Соснова Е.А. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020;7(3):120–123.
DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123>

Silkina M.O., Sosnova E.A.

CHRONIC ENDOMETRITIS AND ITS IMPACT ON FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Chronic endometritis is a local inflammatory disease characterized by the presence of plasma cells in endometrial stroma regardless of menstrual cycle phase. This diagnosis can be confirmed based only on morphological examination of endometrial biopsy what makes this diagnosis difficult to prove in clinically healthy patients who can not get pregnant or carry a child. According to statistics of the past five years, more than 30% women of reproductive age having repeated implantation failures in IVF cycles and recurrent miscarriages are diagnosed with chronic endometritis. Since this pathology is related to long persistence of microbial associations in uterine cavity, the gold standard of treatment is antibacterial therapy. It is elucidated that during a year after antibiotic treatment the rate of spontaneous pregnancy is increased in more than 60% women compared with women who do not receive treatment regarding chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis; repeated implantation failure; recurrent miscarriage; antibiotic treatment; pregnancy.

For citation: Silkina M.O., Sosnova E.A. Chronic endometritis and its impact on female reproductive function. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):120–123. (In Russ.)
DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123>

For correspondence: Marina O. Silkina, VI-year student of the Medical Faculty No 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: silkina.mari5555@yandex.ru

Information about authors:

Sosnova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-1732-6870>Silkina M.O., <http://orcid.org/0000-0001-6454-1963>, SPIN-код: 2342-3129

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.05.2020

Accepted 03.06.2020

Введение

Эндометрий является единственной железистой функциональной тканью в организме женщины, которая каждый месяц под влиянием гормонов претерпевает циклические изменения — менструацию, пролиферацию, секрецию и децидуализацию [1]. Клеточный состав эндометрия включает большое разнообразие иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги, Т-клетки, нейтрофилы и NK-клетки. В базальном слое

содержатся преимущественно В-клетки и макрофаги, а в функциональном слое преобладают цитотоксические Т-лимфоциты. При нарушении этого клеточного баланса независимо от фазы менструального цикла В-клетки мигрируют в функциональный слой эндометрия, активно пролиферируют, образуя плазматические клетки, которые инфильтрируют строму эндометрия. Этот процесс сопряжён с локальным воспалением, формированием отёка и повышением стромальной плотности

эндометрия, что в итоге провоцирует развитие хронического эндометрита [1, 2].

Чаще всего хронический эндометрит может не проявляться клинически и не обнаруживаться при ультразвуковом исследовании (УЗИ). В ряде случаев пациентки могут предъявлять такие жалобы, как тазовая боль, диспареуния, лейкорей, редко — кровотечения. Однако эти жалобы неспецифичны, как и результаты УЗИ, что затрудняет постановку этого диагноза. Хронический эндометрит — заболевание доброкачественное, и его часто недооценивают врачи-гинекологи, не назначая проведение биопсии эндометрия для установления диагноза и начала лечения [1–3]. В итоге гиподиагностика данной патологии приводит к тому, что женщины без клинических симптомов заболевания неспособны забеременеть, или у них возникают рецидивирующие выкидыши, или же неудачи имплантации эмбриона, если такие пациентки прибегают к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Для изучения этиологии и патогенеза хронического эндометрита, а также его влияния на фертильность и репродуктивные исходы проведён аналитический обзор информации из баз данных PubMed и Google Scholar за 2015–2020 гг.

Этиология хронического эндометрита

В течение длительного времени была признана теория о стерильности полости матки и о том, что слизистая пробка шейки матки полностью защищает от проникновения восходящей инфекции. Однако эта теория опровергнута недавними исследованиями, которые подтвердили наличие микроорганизмов в полости матки у здоровых бессимптомных женщин. Это и объясняет роль развития микробной инфекции в этиологии хронического эндометрита [2]. Более ранние исследования были сконцентрированы на потенциальной роли возбудителей хламидиоза и гонореи — *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в развитии хронического эндометрита. Однако это справедливо для этиологии острого эндометрита, а при хроническом они определяются всего в 2–7% и 0–8% случаев соответственно [1, 4]. Научные работы итальянских учёных показали, что при бактериологическом исследовании в полости матки женщин с хроническим эндометритом определяются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli* (32%), *Streptococcus spp.* (22%), *Enterococcus faecalis* (22%), *Staphylococcus spp.* (10%), а при использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) могут выявляться *Mycoplasma spp.* (12–17%) или *Ureaplasma spp.* (25%) [5]. Особый интерес представляют новые исследования, в которых изучается роль микробиома кишечника и обсуждается возможность миграции микроорганизмов микробиома кишечника через фаллопиевы трубы в полость матки как потенциальной причины возникновения хронического эндометрита [4, 6]. В многоцентровом исследовании, проведённом учёными из Бельгии,

Канады, США и России (Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова), установлено, что хронический эндометрит часто возникает у женщин с эндометриозом вследствие изменения микробиома верхних отделов половых путей и кишечника [6].

Патофизиология хронического эндометрита

Исследования, проведённые в Японии, доказали, что длительная персистенция условно-патогенных микроорганизмов в полости матки приводит к развитию аномального иммунного ответа, что запускает локальную воспалительную реакцию. Вследствие воспалительного процесса в эндометрии увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Это приводит к нарушению созревания эндометрия. Также происходит миграция В-лимфоцитов в стромальный компонент эндометрия, где они подвергаются дифференцировке в плазматические клетки (CD138⁺), которые экспрессируют иммуноглобулины различных классов, такие как IgM, IgA1, IgA2, IgG1 и IgG2. Избыточная экспрессия этих антител может скомпрометировать имплантацию эмбриона [4].

Японские учёные также установили, что при хроническом эндометрите снижается содержание NK-клеток и увеличивается количество CD3⁺, и это нарушает рецепторный профиль эндометрия [4].

Для успешной имплантации эмбриона и развития беременности необходима адекватная пролиферация и дифференцировка клеток в эндометрии. Эти процессы регулируются половыми гормонами через рецепторы эстрогена и прогестерона [7]. Исследования, проведённые в Великобритании, показали, что в этом участвуют стромальные клетки эндометрия, источником которых являются стволовые клетки. Доказано, что у женщин с хроническим эндометритом снижена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, и поэтому возникает дисбаланс между пролиферацией и дифференцировкой с усилением пролиферации стволовых клеток. При снижении пула стромальных клеток нарушается процесс децидуализации, вследствие чего невозможна имплантация эмбриона [8].

Таким образом, длительное воспаление и нарушение рецепторного профиля при хроническом эндометрите являются причиной несостоятельности эндометрия в имплантационный период, что приводит к патологии имплантации, плацентации и, как следствие, привычному невынашиванию беременности.

Факторы риска развития хронического эндометрита

Существует несколько значимых факторов, провоцирующих развитие хронического эндометрита. Наличие инородных тел в эндометрии, а именно внутриматочной спирали, является постоянным раздражителем, потенцирующим развитие воспалительной реакции. Это создаёт условия для возникновения хронического эндометрита. Бактериальный вагиноз, полипы эндоме-

трия, эндометриоз и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются гинекологическими заболеваниями, ассоциированными с развитием данной патологии [4, 6, 7].

Диагностика хронического эндометрита

Как отмечалось ранее, в преобладающем большинстве случаев хронический эндометрит протекает бессимптомно. Соответственно, результаты клинических и лабораторных исследований либо находятся в пределах нормы, либо неспецифичны для постановки этого диагноза. Во всём мире «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита является биопсия эндометрия в фолликулярной фазе цикла с последующим гистологическим определением плазматических клеток в строме эндометрия [1–5, 7]. В Японии, Италии, США, России исследователи пришли к выводу, что наиболее точным и предпочтительным является иммуногистохимический метод определения маркера плазмоцитов CD138 (синдекан-1) по сравнению с использованием окраски гематоксилином и эозином [4, 5, 7, 9]. Последние исследования, проведённые в Японии в 2019 г., показали, что ещё не установлены международные диагностические критерии хронического эндометрита. Во-первых, это связано с различными технологиями иммуноокрашивания CD138. Во-вторых, не выяснено, какое количество плазматических клеток достоверно необходимо для постановки диагноза хронического эндометрита. В-третьих, патология может распространяться в пределах всего эндометрия или быть сконцентрирована в определённом участке эндометрия, что влияет на выявление этого заболевания [4].

Г.Х. Толибовой впервые предложено морфологическое исследование биоптатов эндометрия в соответствии со степенью выраженности хронического эндометрита. Для этого исследуют комплекс маркеров, включающий Т-лимфоциты (CD8⁺), В-лимфоциты (CD20⁺), Т-хелперы (CD4⁺) и плазмоциты (CD138⁺). Слабовыраженный хронический эндометрит диагностируют при определении в биоптате единичных клеток CD138⁺, увеличении концентрации CD8⁺ и CD20⁺ в 2 раза, а CD4⁺ — до 10 клеток [7].

Более того, для визуализации признаков воспаления применяется жидкостная гистероскопия, при которой наблюдается гиперемия, отёк и наличие микрополипов. При этом признаки, выявленные в ходе гистероскопии, не всегда соответствуют морфологическому диагнозу, поэтому её применяют в качестве дополнительного метода исследования [2, 3, 4, 10].

Согласно исследованию, проведённому в Италии, хронический эндометрит диагностируется в 57,5% случаев у женщин с неудачами имплантации в цикле ЭКО [10], в американском исследовании этот показатель составляет более 30% [11]. У женщин с привычным невынашиванием беременности хронический эндометрит диагностируется в 56% случаев [9].

Лечение хронического эндометрита и его влияние на репродуктивные исходы

Стратегия лечения хронического эндометрита заключается в применении антибиотиков широкого спектра, а именно доксициклина (группа тетрациклинов) *per os* [1, 12]. Исследования, проведённые К. Китаю и соавт., показали, что у пациенток с хроническим эндометритом, у которых в анамнезе были повторные неудачи имплантации или привычное невынашивание беременности, успешно применялся доксициклин *per os* в дозировке 200 мг в день в течение 14 дн. Результат проведённого лечения оценивали путём биопсии эндометрия, и более чем в 90% случаев плазматические клетки не определялись. Для остальной части пациенток, резистентных к доксициклину, эффективно применялись препараты второй линии — комбинация офлоксацина (группа фторхинолонов) и метронидазола (противопаразитарное средство) в дозировке 400 и 500 мг в день соответственно в течение 14 дн [1, 4].

Итальянские учёные Е. Cicinelli и соавт. предложили лечение таких пациенток в соответствии с бактериологическим профилем эндометрия. При наличии грамотрицательных и грамположительных бактерий применялись цiproфлоксацин (1000 мг в день в течение 10 дн) и амоксициллин с клавулановой кислотой (2 г в день в течение 8 дн) соответственно. Пациенткам, у которых выявлены *Mycoplasma spp.* или *Ureaplasma spp.*, назначали джозамицин (группа макролидов) (2 г в день в течение 12 дн). Если после проведённого лечения по результатам биопсии эндометрия определялись плазматические клетки, то назначался повторный курс антибиотиков. В итоге в 76% случаев гистологическая картина была в норме, что свидетельствовало об эффективности терапии антибиотиками [5].

Учёные из США установили, что после успешно проведённого лечения показатель наступления спонтанной беременности составил 87% [9]. В исследованиях 2015 и 2017 гг., проведённых в Италии, отмечено, что в цикле ЭКО показатель наступления клинической беременности после антибиотикотерапии в течение 6 мес составляет 65% [10], а в течение 1 года — 76% соответственно [5].

Таким образом, основываясь на вышеизложенных исследованиях, можно заключить, что антибактериальная терапия при хроническом эндометрите эффективна; успешно проведённое лечение улучшает репродуктивные исходы у женщин с рецидивирующими выкидышами и неудачами имплантации в анамнезе.

Выводы

Обзор современных зарубежных и российских исследований за последние 5 лет позволяет сделать следующие выводы.

1. Хронический эндометрит — воспалительное заболевание эндометрия микробной этиологии, исходом которого является невозможность имплантации эмбриона и привычное невынашивание беременности.

2. Диагностика этого заболевания затруднена, поэтому при ведении асимптомных пациенток с рецидивирующими выкидышами и неудачными попытками забеременеть необходимо помнить, что хронический эндометрит может быть потенциальной причиной вторичного бесплодия.

3. При его выявлении назначают антибактериальное лечение, после которого в большинстве случаев наблюдается наступление беременности, как спонтанное, так и в цикле ЭКО.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T. et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;75(1):13-22.
2. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):344-50.
3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Experim. Reprod. Med.* 2016;43(4):185.
4. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45(5):951-60.
5. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P. C., Tinelli R., Vitagliano A. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017;79(1):e12782.
6. Koninckx P.R., Ussia A., Tahlak M., Adamyan L., Wattiez A., Martin D.C., Gomel V. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2019;11(3):209-16.
7. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2018./Толбова Г.Х. *Endometrial dysfunction in women with infertility: pathogenetic determinants and clinical and morphological diagnostics: Diss.* Saint Petersburg; 2018. (In Russ.)
8. Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K., Hou Lee Y., Chan Y.-W., Grimaldi G. et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells.* 2015;34(2):346-56.
9. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2015;104(4):927-31.
10. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 2015;30(2):323-30.
11. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2010;93(2):437-41.
12. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Sacccone G., Cicinelli E. et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018;110(1):103-12.e1.

Поступила 26.05.2020

Принята к печати 03.06.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Силькина Марина Олеговна [Marina O. Silkina]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: silkina.mari5555@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-1963>, SPIN-код: 2342-3129

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Sosnova, MD, PhD, Professor]; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1732-6870>, идентификатор (ID) автора: 504021, SPIN-код: 6313-9959

Оригинальные статьи

© КАСТОР М.В., ВОЛКОВ В.Г., 2020

Кастор М.В., Волков В.Г.

ОСОБЕННОСТИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, г. Тула, Россия

Для корреспонденции: Волков Валерий Георгиевич, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, г. Тула, Россия; e-mail: valvol@yandex.ru

Цель исследования — анализ метода родоразрешения при антенатальной гибели плода и анализ факторов, определяющих выбор.

Материал и методы. Проанализированы 96 случаев антенатальной гибели плода за 2016–2018 гг. (доля выборки 37,9%). Выделены 2 группы родильниц: 1-я группа ($n = 32$) — женщины, родоразрешение у которых выполнено путём кесарева сечения, 2-я группа ($n = 64$) — пациентки с вагинальными родами.

Результаты. Частота мёртворождения по области составила 6,2‰ [95% ДИ 4,88–8,84], по РФ — 5,82‰ [95% ДИ 5,17–7,39]. Доля операций кесарева сечения при антенатальной гибели плода выше, чем при живорождении (33,3 и 31,8% соответственно). При анализе сроков родоразрешения установлено, что характерные пики приходятся на 25–27 недель гестации (25,0% от числа всех родов) и 37–39 недель (35,0%). Акушерские факторы риска кесарева сечения: преждевременная отслойка плаценты: ОР — 9,64 [95% ДИ 3,25–28,63]; $p = 0,000$; рубец на матке после кесарева сечения: ОР — 7,51 [95% ДИ 2,52–22,39]; $p = 0,000$; преэклампсия: ОР — 4,17 [95% ДИ 1,12–15,47]; $p = 0,023$. Неакушерские факторы риска: паритет 3 и более родов: ОР — 7,24 [95% ДИ 1,36–38,40]; $p = 0,009$; избыточная масса тела: ОР — 3,37 [95% ДИ 1,22–9,33]; $p = 0,016$; перенесённые воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе: ОР — 2,78 [95% ДИ 1,12–15,47]; $p = 0,023$. Снижает частоту операции наличие задержки внутриутробного развития плода: ОР — 0,56 [95% ДИ 0,22–1,43]; $p = 0,221$.

Заключение. Имеется настоятельная необходимость разработки и внедрения в клиническую практику соответствующих национальных клинических рекомендаций по ведению родов при антенатальной гибели плода, включающих все аспекты помощи данной категории пациенток. Необходимо дальнейшее изучение роли кризисных этапов гестации, для которых характерна манифестация антенатальной гибели плода (конец II и III триместров).

Ключевые слова: мёртворождение; антенатальная гибель плода; кесарево сечение; методы родоразрешения.

Для цитирования: Кастор М.В., Волков В.Г. Особенности родоразрешения при антенатальной гибели плода. *Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирёва*. 2020;7(3):124–130.

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-124-130>**Kastor M.V., Volkov V.G.**

DELIVERY MODES IN INTRAUTERINE FETAL DEATH

Tula State University, 300012, Tula, Russian Federation

This study aimed to analyze the mode of delivery intrauterine death and analysis of factors that determine the choice. We analyzed 96 cases of intrauterine death in a singleton pregnancy during the 2016–2018. Two groups were formed: the 1st group ($n = 32$) of cesarean delivery, the 2nd group ($n = 64$) with vaginal delivery. The stillbirth rate for the region was 6.2% [95% CI 4.88–8.84], for the Russian Federation — 5.82% [95% CI 5.17–7.39]. The proportion of cesarean sections in intrauterine death is higher than in live births (33.3% and 31.8% respectively). When analyzing the timing of delivery, it was found that the characteristic peaks occur at 25–27 weeks (25.0% of all births) and 37–39 weeks (35.0%). Obstetric risk factors for cesarean section: placental abruption: OR — 9.64 [95% CI 3.25–28.63]; $p = 0.000$; uterine scar after cesarean section: OR — 7.51 [95% CI 2.52–22.39]; $p = 0.000$; preeclampsia: OR — 4.17 [95% CI 1.12–15.47]; $p = 0.023$. Non-obstetric risk factors: parity of 3 or more births: HR — 7.24 [95% CI 1.36–38.40]; $p = 0.009$; overweight: HR — 3.37 [95% CI 1.22–9.33]; $p = 0.016$; the history of the pelvic inflammatory disease: HR — 2.78 [95% CI 1.12–15.47]; $p = 0.023$. The presence of intrauterine growth retardation reduces the frequency of surgery: HR — 0.56 [95% CI 0.22–1.43]; $p = 0.221$. There is an urgent need to develop and implement in clinical practice appropriate national clinical guidelines for the management of childbirth with intrauterine death, including all aspects of this category of care. It is necessary to further study the role of the crisis stages of gestation, which are characterized by the manifestation of intrauterine death (the end of the second and third trimesters).

Keywords: stillbirth; antenatal fetal death; caesarean section; delivery modes.

For citation: Kastor M.V., Volkov V.G. Delivery modes in intrauterine fetal death. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):124–130. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-124-130>

For correspondence: Valeriy G. Volkov, MD, DSci., Professor, head of the Obstetrics and Gynecology Department of Tula State University, 300012, Tula, Russian Federation; e-mail: valvol@yandex.ru

Information about authors:

Kastor M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6785-4567>Volkov V.G., <https://orcid.org/0000-0002-7274-3837>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 15.04.2020

Accepted 22.06.2020

Почему было проведено это исследование?

Во всем мире регистрируется беспрецедентный рост частоты операций кесарева сечения. Одной из причин является концепция перинатального акушерства, направленная на обеспечение здоровья плода и новорожденного. При антенатальной гибели плода плодовой фактор не рассматривается как показание к операции. В статье анализируется доля кесаревых сечений при антенатальной гибели плода.

Что это добавляет к тому, что известно? Это исследование показывает высокую частоту кесарева сечения у женщин с антенатальной гибелью плода.

Что означают полученные результаты?

Результаты исследования могут способствовать активизации обсуждения между врачами и пациентами способа родов при антенатальной гибели плода. Снижение частоты кесарева сечения при антенатальной гибели плода — один из резервов снижения частоты операций в популяции.

Введение

Мёртворождение — важный показатель, отражающий клинко-биологические и медико-организационные особенности репродуктивного процесса, а также состояние акушерско-гинекологической помощи [1].

Исследование репродуктивных историй почти 3 тыс женщин за 2000–2010 гг. в РФ показало, что в 25,1% случаев потеря беременности была повторной, в 16,7% ей предшествовало рождение живого ребёнка, в 13,6% случаев — аборт. При этом у женщин с мёртворождением (МР), выкидышем или внематочной беременностью в анамнезе вероятность потери следующей беременности увеличивалась в 1,6 раза [2].

Особое значение приобретает поиск наиболее безопасного и эффективного метода родоразрешения при МР и в частности при антенатальной гибели плода (АГП). Родоразрешение возможно через естественные родовые пути или хирургическим способом с помощью кесарева сечения (КС). В свою очередь, при родах возможны два варианта тактики ведения: ждать спонтанного начала родовой деятельности или провести её индукцию [3]. При этом для индукции родов независимо от срока беременности в последние годы в качестве 1 линии рекомендуется сочетание мифепристона и мизопростола [4].

Выбор адекватного метода родоразрешения при АГП затруднён в связи с неготовностью родовых путей и необходимостью применять различные подходы для их подготовки. Выбор также зависит и от причин смерти плода (имеющейся акушерской патологии), и от степени необходимости проведения экстренного родоразрешения. Роды через естественные родовые пути предполагают программное родоразрешение с предварительной подготовкой родовых путей. Индукция в этих условиях может привести к увеличению частоты операций КС и применения инструментальных пособий. Данные литературы об эффективности методов индукции противоречивы [3–6].

Рост частоты операций КС во многих случаях обусловлен такими неклиническими факторами, как различия в практике акушеров-гинекологов, страх перед судебными разбирательствами по поводу недобросовестной практики [7]. Обсуждая возможность проведения КС при АГП, следует иметь в виду, что КС само по себе — небезопасная операция и является сочетанным фактором риска возникновения серьёзных осложнений, таких как разрыв матки, предлежание и вращение плаценты, эндометрит, гистерэктомия [8–10]. Также установлено, что КС в анамнезе является относительным фактором риска последующего МР [11, 12]. По мнению Американского колледжа акушеров и гинекологов, «кесарево сечение в случае гибели плода должно быть зарезервировано для необычных обстоятельств, поскольку оно связано с потенциальной материнской заболеваемостью без какой-либо пользы для плода» [13]. Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) также одобряет вагинальные роды для большинства женщин с АГП, поскольку они связаны с немедленным выздоровлением и возвращением домой [5].

В случае АГП особенно очевидна необходимость сохранения репродуктивного потенциала женщины. В последние годы уровень частоты операции КС в популяции тщательно мониторируется, в то же время частота операции при АГП в значительной степени неизвестна и недостаточно изучена [3, 14].

Цель исследования — анализ метода родоразрешения при антенатальной гибели плода и оценка факторов, определяющих выбор.

Материал и методы

Описательное наблюдательное ретроспективное эпидемиологическое исследование типа «случай-контроль» проведено с использованием данных с 01.01.2016 г. по 31.12.2018 г. В регионе за этот период произошло 253 случая мёртворождения.

Изучена статистическая отчётность по РФ и региону за указанный период [15, 16]. Осуществлена случайная выборка 96 случаев АГП при одноплодной беременности ($n = 96$), произошедших в родовспомогательных учреждениях III уровня в Тульской области, доля выборки $n/N = 37,9\%$. Проанализированы обезличенные копии медицинской документации (обменные карты, истории ведения беременности и родов, протоколы врачебной комиссии по анализу случаев мёртворождаемости, патологоанатомические заключения).

Диагноз АГП устанавливали по отсутствию сердцебиения плода во время ультразвукового исследования, выполненного непосредственно по прибытии беременной в стационар. Гестационный возраст оценивался на основании даты последней менструации или по результатам первого ультразвукового исследования, если дата последней менструации неизвестна.

Критерии включения: женщины с антенатальной гибелью плода, одноплодной беременностью, сроком беременности более 22 нед, масса тела плода более 500 г.

Критерии исключения: срок беременности менее 22 нед, масса плода менее 500 г, многоплодная беременность (с гибелью одного или нескольких плодов), что связано с необходимостью при родоразрешении учитывать состояние живых плодов.

В зависимости от метода родоразрешения сформированы 2 группы: 1-я группа ($n = 32$) — женщины с родоразрешением путём КС, 2-я группа ($n = 64$) — с родами через естественные родовые пути.

Показания к КС разделили на акушерские (отслойка плаценты, предлежание плаценты, слабость родовой деятельности, преэклампсия, клинически узкий таз, рубец на матке) и неакушерские (экстрагенитальная патология, возраст).

Первичным исходом для этого исследования была частота КС по срокам беременности 22–40 нед.

Статистический анализ с использованием параметрического и непараметрического методов проведён с использованием программного пакета STATISTICA 13 компании StatSoft Inc. (USA). Для определения статистической значимости различий отдельных признаков в исследуемых группах применялся критерий χ^2 Пирсона и показатель отношения шансов OR (odds ratio) с определением 95% доверительного интервала; верификация проводилась по U -критерию Манна–Уитни, применение которого возможно при малых выборках.

Результаты

Динамика мёртворождаемости по Тульской области в сравнении с общероссийской представлена на рис. 1. За анализируемый период в РФ произошло снижение мёртворождаемости на 7,6%, в Тульской области — на 10,2%. Среднее значение показателя мёртворождаемости по области составило 6,2‰ [95% ДИ 4,88–8,84], по РФ — 5,82‰ [95% ДИ 5,17–7,39]. На фоне общего снижения мёртворождаемости, в регионе этот показатель остаётся выше среднего по РФ.

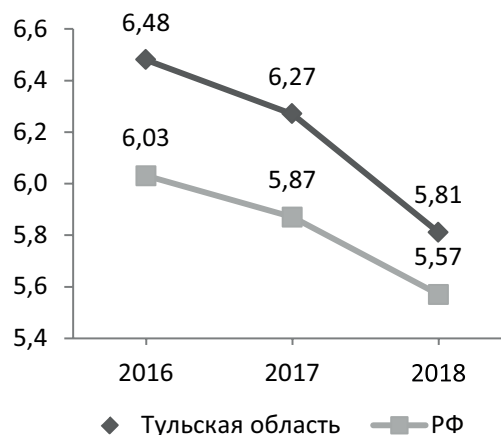


Рис. 1. Динамика мёртворождаемости по Тульской области и РФ в 2016–2018 гг. (‰).

Таблица 1

Клиническая характеристика групп обследованных

Показатель	Выборка ($n = 96$)	1-я группа ($n = 32$)	2-я группа ($n = 64$)	p^{**}
Средний возраст, годы ($M \pm \sigma$)*	30 ± 6	32 ± 6	29 ± 6	0,046
Возраст 35 лет и старше, %	20,8	31,3	15,6	0,076
Проживание в городе, %	72,9	81,3	68,8	0,194
Проживание в селе, %	27,1	18,8	31,3	
Рост, см ($M \pm \sigma$)	163 ± 7	163 ± 7	163 ± 8	0,503
Вес, кг ($M \pm \sigma$)	74 ± 14	77 ± 14	72 ± 13	0,081
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm \sigma$)	$26,7 \pm 5,1$	$28,2 \pm 4,6$	$26,5 \pm 5,2$	0,017
Состояли в зарегистрированном браке, %	56,3	50,0	59,4	0,383
Среднее число беременностей ($M \pm \sigma$)	$3,2 \pm 2,4$	$3,4 \pm 2,5$	$3,2 \pm 2,4$	0,837
Настоящая беременность 1-я, %	22,9	25,0	21,9	0,731
3 и более беременностей, %	41,7	37,5	43,8	0,558
Среднее число детей ($M \pm \sigma$)	$1,1 \pm 1,0$	$1,2 \pm 1,3$	$1,0 \pm 0,9$	0,974
Более 2 детей, %	27,1	37,5	21,9	0,104
Более 3 детей, %	8,3	18,8	3,1	0,009
Средний срок родов, нед ($M \pm \sigma$)	32 ± 5	30 ± 4	33 ± 5	0,008
Пол плода: муж., %	52,1	50,0	53,1	0,773
жен., %	47,9	50,0	46,9	
Средняя длина (рост) плода, см ($M \pm \sigma$)	41 ± 9	39 ± 9	42 ± 9	0,148
Средняя масса тела плода, г ($M \pm \sigma$)	1689 ± 912	1517 ± 839	1775 ± 955	0,171

Примечание. * — M — среднее значение, σ — стандартное отклонение; ** — значение p (асимптотическое двустороннее) определено для количественных показателей по U -критерию Манна–Уитни, для номинальных — по критерию χ^2 Пирсона; различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Таблица 2

Перинатальные исходы в анамнезе

Показатель	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 64)	p по крит. χ^2 Пирсона*
Выкидыши в анамнезе, %	18,8	12,5	0,413
Искусственные аборт, %	46,9	43,8	0,772
Повторные аборт, %	25,0	18,8	0,477
Среднее число абортов	2,6 ± 1,3	2,4 ± 2,3	0,913
Преждевременные роды в анамнезе, %	25,0	12,5	0,121
Мёртворождение в анамнезе, %	12,5	0,0	0,004*

Примечание. * — различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика обследуемых представлена в табл. 1. Различия в исходных демографических характеристиках между группами не были статистически значимы, то есть группы были сопоставимы по большинству параметров.

Женщины, перенёвшие КС, были старше, чаще проживали в сельской местности, имели более 2–3 детей. Между группами не выявлено различий по полу плода, мнению о преимущественной перинатальной гибели мальчиков и «большой живучести» девочек в нашем исследовании также не получило подтверждения [17].

В табл. 2 представлен сравнительный анализ перинатальных исходов в анамнезе. Достоверных различий между группами по перинатальным исходам в анамнезе не выявлено, за исключением МР.

Следует учитывать, что специальная статистика частоты КС при МР по РФ отсутствует. Из 96 проанализированных случаев мёртворождения КС выполнено у 32 (33,3%) пациенток. За 2016–2018 гг. частота КС по Тульской области составила 31,8% [95% ДИ 24,3–39,4]; по РФ — 29,1% [95% ДИ 26,5–31,7]. Среднее значение доли КС при мёртворождаемости по региону за указан-

ный период — $34,9 \pm 2,5\%$. Следует отметить, что в 30 (93,8%) наблюдениях операция выполнена при сроке беременности менее 37 нед.

При анализе сроков родоразрешения установлено, что характерные пики приходятся на 25–27 недель гестации (25% всех родов) и 37–39 недель (35%) (рис. 2).

Аналогичные скачки отмечены в работе R.M. Rossi и соавт. [14]. По-видимому, они отражают определённые кризисные моменты внутриутробного развития и требуют дальнейшего изучения. Установлено, что частота КС увеличивалась соответственно сроку беременности.

Преждевременная отслойка плаценты выявлена в 22 (22,9%) наблюдениях, КС выполнено у 16 (72,7%) (ОР — 9,64 [95% ДИ 3,25–28,63]; $p = 0,000$). Рубец на матке после кесарева сечения имел место у 20 (20,8%) женщин, из них КС выполнено 14 (70%), таким образом, наличие рубца на матке увеличивает шанс операции в 7 раз: ОР — 7,51 [95% ДИ 2,52–22,39]; $p = 0,000$. Преэклампсия выявлена у 11 (11,5%) женщин, КС выполнено у 7 (6,6%) из них (ОР — 4,17 [95% ДИ 1,12–15,47]; $p = 0,023$).

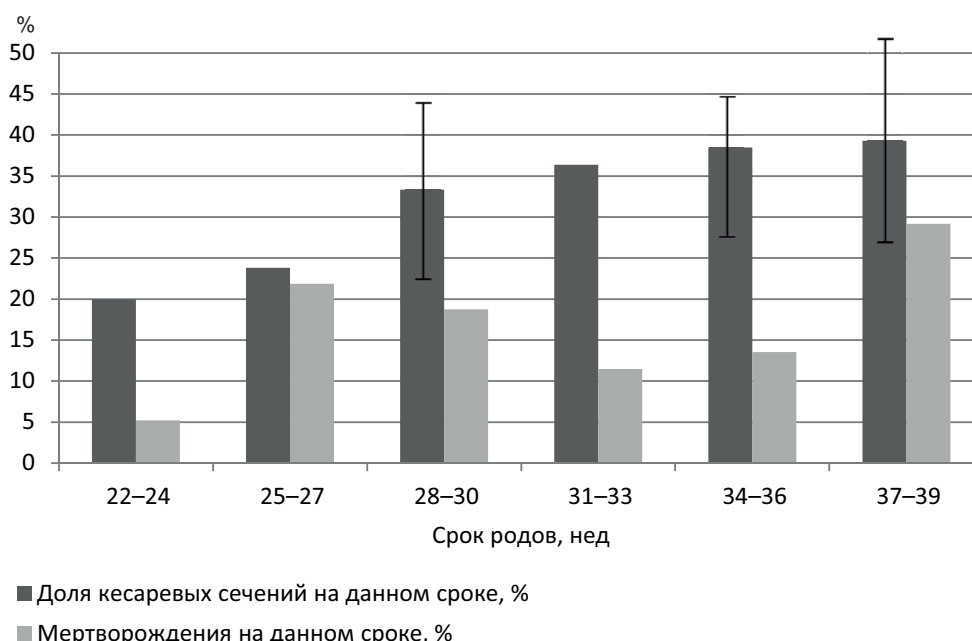


Рис. 2. Распределение срока родов и доли операций кесарева сечения в зависимости от срока беременности при антенатальной гибели плода (n = 96).

Таблица 3

Факторы риска кесарева сечения при мёртворождении

Показатель	1-я группа (<i>n</i> = 32)		2-я группа (<i>n</i> = 64)		OR**	95% ДИ	<i>p</i> *
	абс.	%	абс.	%			
Паритет 3 и более родов	6	18,8	2	3,1	7,24	1,36–38,40	0,009
Избыточная масса тела	26	81,3	36	56,3	3,37	1,22–9,33	0,016
Перенесённые воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе	14	43,8	14	21,9	2,78	1,11–6,94	0,026
Возраст 35 лет и старше	10	31,3	10	15,6	2,46	0,90–6,75	0,076
Гестационный сахарный диабет	8	25,0	8	12,5	2,33	0,78–6,94	0,121
Задержка внутриутробного роста плода	8	25,0	24	37,5	0,56	0,22–1,43	0,221

Примечание. * — значение *p* (асимптотическое двустороннее) определено для номинальных показателей по критерию χ^2 Пирсона; различие считалось статистически значимым при *p* < 0,05. ** — OR (odds ratio) — отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Предполагаемые неакушерские факторы, влияющие на увеличение частоты КС при АГП, представлены в таблице 3.

Обсуждение

В мире отмечается беспрецедентный рост частоты операций КС, причём в последнее время (2016 г.) частота операции составляет в среднем 24,5% в Западной Европе, 32% в Северной Америке и 41% в Южной Америке [18]. В настоящем исследовании выявлена более высокая частота КС при мёртворождениях, диагностированных до родов, чем можно было бы ожидать, учитывая относительно редкие материнские состояния, которые оправдывают абдоминальное родоразрешение, и известную материнскую заболеваемость, связанную с КС. Частота операции КС по данным нашего исследования при антенатальной гибели плода составила 33,3%, что примерно в 2 раза выше, чем по данным из США (15,2%) [19] и Румынии (17,2%) [20]. В этих странах другие критерии МР (в США — вес плода 350 г и более при сроке 20 нед и более; в Румынии — срок 28 нед и более). Отмечена тенденция роста частоты хирургического родоразрешения в соответствии с увеличением срока беременности.

На основе анализа более 604 тыс. родов, произошедших в 2000–2010 гг. в Финляндии, достоверно установлено, что МР в анамнезе является самостоятельным фактором риска повторного МР независимо от количества предшествующих беременностей (отношение шансов OR = 1,20; 95% ДИ 1,05–1,36) [21]. В проспективном итальянском исследовании 2005–2013 гг. изучена репродуктивная история 320 женщин с МР в анамнезе, из них 24,5% при следующей беременности имели неблагоприятный исход [22]. Полученные данные свидетельствуют, что МР в анамнезе является и значимым фактором КС среди всех перинатальных исходов.

В имеющихся зарубежных руководствах по ведению беременности при АГП указывается, что предпочтительны вагинальные роды, показания к КС не отличаются от таковых при рождении живого ребёнка, однако предусматривается выполнение КС по требо-

ванию женщины [5, 6]. Руководствуясь общими клиническими протоколами (по физиологическим родам, КС, прерыванию беременности и др.) и делая выбор в пользу родов через естественные родовые пути, врачи стремятся прежде всего сохранить репродуктивный потенциал женщины, однако рождение мёртвого плода может явиться дополнительным психотравмирующим фактором, снижающим мотивацию женщин к рождению детей в будущем, то есть вагинальные роды при гибели плода тоже могут снижать репродуктивный потенциал, как и операция КС.

В настоящее время в РФ отсутствуют специальные клинические рекомендации по ведению женщин с АГП, руководствуясь которыми акушеры-гинекологи могли бы оценивать комплексное состояние родильницы, включая её психоэмоциональный и социальный статус, с целью выбора оптимального для данной женщины метода родоразрешения.

По результатам анализа всех случаев мёртворождения в США за 2014 г. (*n* = 16 160) установлено, что в 15,2% родоразрешение осуществлялось путём КС, при этом в III триместре КС имело место в 24,8% случаев (общая доля КС в США от числа всех родов в 2014 г. — 32,5%). Наибольшее количество МР произошло на сроке 20–22 нед (21,6%) и 36–38 нед (14,5%), средний срок родов составил 35 нед при КС, 26 нед при вагинальных родах (по нашим данным — 30 ± 4 и 33 ± 5 нед соответственно). Показания к выполнению операции в большинстве случаев не отличались от таковых при живорождении (гипертензивные состояния, сахарный диабет, в том числе гестационный, и более старший возраст) [14].

Одним из существенных резервов снижения частоты операций кесарева сечения является родоразрешение у женщин с рубцом на матке. Анализ 611 случаев МР за 2006–2008 гг. показал, что 43% родильниц, родоразрешение у которых выполнено хирургическим путём, имели КС в анамнезе [19]. По нашим данным частота КС при АГП и рубце на матке составила 70%. Высокая частота операций КС может быть связана с отсутствием безопасных и эффективных методов индукции родов в этой группе, нет отработанных методик ро-

доусиления, в частности по типу и дозе используемых препаратов. Это может быть связано с малочисленностью исследований по безопасности и эффективности индукции родов у данной категории пациенток [5].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные не подтверждают однозначно преимущества планового КС при АГП по сравнению с вагинальными родами.

Для родильниц с АГП, которым проведено КС, характерен осложнённый акушерско-гинекологический анамнез, что неблагоприятно влияет на течение последующих беременностей. Такие женщины требуют особого внимания. Несмотря на относительную редкость феномена МР, необходимо учитывать состояние родильницы с АГП в целом (анамнез, физиологическое состояние, психоэмоциональный и социальный статус). Как правило, пациентку, перенёсшую АГП, необходимо выписывать сразу же, как только это позволяет клиническая ситуация, имея в виду достижение полного выздоровления в привычной обстановке среди членов семьи и снижение риска развития послеродовой депрессии.

Заключение

По нашим данным в регионе доля операций КС остаётся выше, чем в среднем по РФ, сохраняется тенденция роста частоты операции, при этом доля операций КС при АГП выше, чем при живорождении.

Имеется настоятельная необходимость разработки и внедрения в клиническую практику соответствующих национальных клинических рекомендаций по ведению родов у пациенток с АГП, включающих все аспекты помощи данной категории. Наличие клинических рекомендаций позволит избежать судебных разбирательств по поводу недобросовестной практики.

Также требуется дальнейшее изучение роли кризисных этапов гестации, для которых характерна манифестация АГП (конец II и III триместров).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранатович Н.Н., Фролова Е.Р. Региональные аспекты мертворождаемости. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 25(3):223-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35645512>
2. Карпова В.М. Репродуктивная история как фактор репродуктивного поведения. *Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология*. 2018;24(3):62-86. <https://doi.org/10.24290/1029-3736-2018-24-3-62-86>
3. Бабенко О.М. Некоторые вопросы ведения беременных с антенатальной гибелью плода (обзор литературы). *Здоровье женщины*. 2015;8(104):96-8. <https://med-expert.com.ua/nekotorye-voprosy-vedeniya-beremennyh-s-antenatalnoj-gibelju-ploda-obzor-literatury/>
4. Волков В.Г., Макарова Е.С., Сурвилло Е.В. Сравнение медикаментозных методов преиндукционной подготовки шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(5):44-7. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/downloads/ru/031726-61222013510>
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Late intrauterine fetal death and stillbirth*. RCOG Green-top Guideline No. 55,

2010. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg55/> (accessed 20 February 2020).
6. *Queensland Clinical Guideline: Stillbirth care (2019)*. Available at: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0023/143087/g-stillbirth.pdf (accessed 20 February 2020).
7. Opiyo N., Kingdon C., Oladapo O.T., et al. Non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections: WHO recommendations. *Bull. World Health Organ.* 2020;98(1):66-8. doi:10.2471/BLT.19.236729
8. Parker C.B., Hogue C.J., Koch M.A., et al. Stillbirth collaborative research network: design, methods and recruitment experience. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2011;25(5):425-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01218.x>
9. Бадаева А.А., Волков В.Г. Оценка эффективности применения метронидазола при подготовке к кесареву сечению беременных с бактериальным вагинозом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011;5(4):9-13. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-primeneniya-metronidazola-pri-podgotovke-k-kesarevu-secheniyu-beremennyh-s-bakterialnym-vaginozom>
10. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(1): e1002494. doi:10.1371/journal.pmed.1002494
11. O'Neill S.M., Agerbo E., Kenny L.C., et al. Cesarean section and rate of subsequent stillbirth, miscarriage, and ectopic pregnancy: a Danish register-based cohort study. *PLoS Medicine*. 2014;11(7): e1001670. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001670>
12. Moraitis A.A., Oliver-Williams C., Wood A.M., et al. Previous caesarean delivery and the risk of unexplained stillbirth: retrospective cohort study and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122:1467-74. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13531>
13. ACOG Practice Bulletin No. 102: Management of Stillbirth. *Obstet. Gynecol.* 2009;113(3):748-61. doi:10.1097/AOG.0b013e31819e9ee2
14. Rossi R.M., Hall E.S., DeFranco E.A. Mode of delivery in antepartum stillbirths. *AJOG MFM*. 2019;1(2):156-64. e2 <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.008>
15. *Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2017 году: Стат. справочник*. М.: Минздрав России; 2018. https://mednet.ru/images/materials/statistika/medikodemograficheskie_pokazateli_rf_2017.pdf
16. *Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: Стат. справочник*. М.: Минздрав России; 2019. https://mednet.ru/images/materials/statistika/13!_osnovnye_pokazateli_zdorov'ya_materi_i_rebenkadeyatel'nostj_sluzhby_ohrany_dejstva_i_rodovspomozheniya_2018.doc
17. Иванова Л.А., Титкова Е.В. Особенности родоразрешения у пациенток с перинатальной гибелью плода. *Педиатрия*. 2017;8(4): 57-63. DOI: 10.17816/PED8457-63
18. Betrán A.P., Ye J., Moller A.B., Zhang J., Gülmezoglu A.M., Torloni M.R. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. doi:10.1371/journal.pone.0148343
19. Boyle A., Preslar J.P., Hogue C.J., et al. Route of delivery in women with stillbirth: results from the stillbirth collaborative research network. *Obstet. Gynecol.* 2017;129(4):693-8. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001935>
20. Buinoiu N.F., Stoica S.I., Mat C., et al. Mode of delivery in stillbirth. *Maedica*. 2017;12(2):101-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649029/>
21. Räisänen S., Hogue C., Laine K., et al. A population-based study of the effect of pregnancy history on risk of stillbirth. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;140(1):73-80. doi:10.1002/ijgo.12342
22. Monari F., Pedrielli G., Vergani P., et al. Adverse perinatal outcome in subsequent pregnancy after stillbirth by placental vascular disorders. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155761.

REFERENCES

1. Granatovich N.N., Frolova E.R. Regional features of mortinatality. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2018;25(3):223-6. (In Russ.) <https://elibrary.ru/item.asp?id=35645512>
2. Karpova V.M. Reproductive history as a predictor of reproductive behavior. *Moscow State University Bulletin. Series 18. Sociology and Political Science*. 2018;24(3):62-86. (In Russ.) <https://doi.org/10.24290/1029-3736-2018-24-3-62-86>
3. Babenko O.M. Some questions of support of pregnancy with antenatal fetal death (literature review). *Zdorov'ye zhenshchiny*. 2015; 8(104):96-8. (In Russ.) <https://med-expert.com.ua/nekotorye-vo>

- prosy-vedeniya-beremennyh-s-antenatalnoj-gibelju-ploda-obzor-literatury
4. Volkov V.G., Makarova E.S., Survillo E.V. Comparison of medical methods for preinduction cervical preparation. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13(5):44-47. (In Russ.) <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2013/5/downloads/ru/031726-61222013510>
 5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Late intrauterine fetal death and stillbirth*. RCOG Green-top Guideline No. 55, 2010. Available at: [https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg55/\(accessed 20 February 2020\)](https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg55/(accessed 20 February 2020)).
 6. *Queensland Clinical Guideline: Stillbirth care (2019)*. Available at: https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0023/143087/g-stillbirth.pdf (accessed 20 February 2020).
 7. Opiyo N., Kingdon C., Oladapo O.T., et al. Non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections: WHO recommendations. *Bull. World Health Organ*. 2020;98(1):66-8. doi:10.2471/BLT.19.236729
 8. Parker C.B., Hogue C.J., Koch M.A., et al. Stillbirth collaborative research network: design, methods and recruitment experience. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2011;25(5):425-35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01218.x>
 9. Badayeva A.A., Volkov V.G. Evaluating the effectiveness of metronidazole in the under-prepare for the Caesarean section of pregnant women with bacterial vaginosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*. 2011;5(4):9-13. (In Russ.) <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-primeneniya-metronidazola-pri-podgotovke-k-kesarevu-secheniyu-beremennyh-s-bakterialnym-vaginozom>
 10. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(1):e1002494. doi:10.1371/journal.pmed.1002494
 11. O'Neill S.M., Agerbo E., Kenny L.C., et al. Cesarean section and rate of subsequent stillbirth, miscarriage, and ectopic pregnancy: a Danish register-based cohort study. *PLoS Medicine*. 2014;11(7):e1001670. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001670>
 12. Moraitis A.A., Oliver-Williams C., Wood A.M., et al. Previous caesarean delivery and the risk of unexplained stillbirth: retrospective cohort study and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122:1467-74. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13531>
 13. ACOG Practice Bulletin No. 102: Management of Stillbirth. *Obstet. Gynecol*. 2009;113(3):748-61. doi:10.1097/AOG.0b013e31819e9ee2
 14. Rossi R.M., Hall E.S., DeFranco E.A. Mode of delivery in antepartum stillbirths. *AJOG MFM*. 2019;1(2):156-64. e2 <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.008>
 15. *Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2017: Statistical handbook*. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2018. (In Russ.) https://mednet.ru/images/materials/statistika/medikodemograficheskie_pokazateli_rf_2017.pdf
 16. *Main indicators of maternal and child health, activities of the child welfare and obstetric care service in the Russian Federation: Statistical handbook*. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.) https://mednet.ru/images/materials/statistika/13!_osnovnye_pokazateli_zdorov'ya_materi_i_rebenkadeyatel'nostj_sluzhby_ohrany_detstva_i_rodovspomozheniya_2018.doc
 17. Ivanova L.A., Titkova E.V. Features of delivery in patients with perinatal fetal death. *Pediatr* (St. Petersburg). 2017;8(4):57-63. (In Russ.) doi: 10.17816/PED8457-63
 18. Betrán A.P., Ye J., Moller A.B., Zhang J., Gülmezoglu A.M., Torloni M.R. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990–2014. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148343. doi:10.1371/journal.pone.0148343
 19. Boyle A., Preslar J.P., Hogue C.J., et al. Route of delivery in women with stillbirth: results from the stillbirth collaborative research network. *Obstet. Gynecol*. 2017;129(4):693-8. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001935>
 20. Buinoiu N.F., Stoica S.I., Mat C., et al. Mode of delivery in stillbirth. *Maedica*. 2017;12(2):101-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649029/>
 21. Räisänen S., Hogue C., Laine K., et al. A population-based study of the effect of pregnancy history on risk of stillbirth. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2018;140(1):73-80. doi: 10.1002/ijgo.12342
 22. Monari F., Pedrielli G., Vergani P., et al. Adverse perinatal outcome in subsequent pregnancy after stillbirth by placental vascular disorders. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155761.

Поступила 15.04.2020

Принята к печати 22.06.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волков Валерий Георгиевич, д.м.н., профессор [Valeriy G. Volkov, MD, PhD, Professor]; адрес: 300012, Россия, г. Тула, ул. Болдина, 128; [address: 128 Boldin St., Tula, 300012, Russian Federation]; e-mail: valvol@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7274-3837>

Кастор Маргарита Владимировна [Margarita V. Kastor]; e-mail: wargo8@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6785-4567>

Качанов И.В., Синчихин С.П., Кузнецов И.А., Степанян Л.В.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ НЕКОТОРЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ ПРОТЕИНОВ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Синчихин Сергей Петрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань;
e-mail: Doc_sinchihin@mail.ru

Цель исследования — оценить изменения уровня лактоферрина и ферритина у пациенток перименопаузального периода, получавших трекрезан на фоне проведения базисной химиотерапии по поводу рака молочных желёз.

Материал и методы. Для изучения концентрации сывороточного лактоферритина и ферритина при раке молочной железы отобрали 94 больных в возрасте 45–55 лет, средний возраст составил $50,7 \pm 2,6$ года. У всех пациенток основной группы ($n = 49$) использовалась базисная химиотерапия в сочетании с приёмом трекрезана (оксидэтиламмония метилфеноксиацетата) в дозе 600 мг/сут в течение 4 недель. Пациентки группы сравнения ($n = 45$) получали только химиотерапию. У всех больных в крови до и после курса химиотерапии определяли общие и биохимические показатели крови.

Результаты исследования. Установлено, что применение трекрезана в дополнение к базисной химиотерапии у пациенток основной группы способствовало повышению концентрации лактоферрина с $396,32 \pm 24,82$ до $4069,32 \pm 114,06$ нг/мл и ферритина — с $26,2 \pm 1,8$ нг/мл до $439,47 \pm 16,3$ нг/мл по сравнению с показателями пациенток группы сравнения. Одновременно у пациенток основной группы в крови нормализовались показатели общего белка, мочевины, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Заключение. На фоне применения трекрезана отмечается нормализация показателей лактоферрина и ферритина у пациенток перименопаузального периода, получавших химиотерапию по поводу рака молочных желёз, что свидетельствует о положительном влиянии указанного препарата на иммунный статус пациентки.

Ключевые слова: женщины перименопаузального периода; рак молочной железы; лактоферрин; ферритин; трекрезан (оксидэтиламмония метилфеноксиацетат); иммунный статус.

Для цитирования: Качанов И.В., Синчихин С.П., Кузнецов И.А., Степанян Л.В. Изменение уровня некоторых сывороточных протеинов у пациенток с раком молочных желёз на фоне проводимой терапии. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020;7(3):131–133. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-131-133>

Kachanov I.V., Sinchikhin S.P., Kuznetsov I.A., Stepanyan L.V.

CHANGING THE LEVEL OF SOME SERUM PROTEINS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER ON THE BACKGROUND OF TREATMENT THERAPY

Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, Russian Federation

The purpose of the study was to assess changes in the level of lactoferrin and ferritin in perimenopausal patients receiving trekrezan during the course of basic chemotherapy for breast cancer.

Material and methods. To study the concentration of serum lactoferritin and ferritin in breast cancer, the object of the study was patients aged 45 to 55 years, the average age was 50.7 ± 2.6 years. All patients of the main group ($n = 49$) used basic chemotherapy in combination with trekrezan (hydroxyethylammonium methylphenoxycetate) at a dose of 600 mg/day for 4 weeks. Comparison group patients ($n = 45$) received only chemotherapy. All patients (before and after a course of chemotherapy) in the blood were determined by biochemical and general indicators of blood.

The results of the study. It was established that the use of trekrezan in addition to basic chemotherapy, contributed to an increase in the concentration of lactoferrin in patients of the main group — from 396.32 ± 24.82 to 4069.32 ± 114.06 ng/ml and ferritin — from 26.2 ± 1.8 ng/ml to 439.47 ± 16.3 ng/ml, in comparison with patients of the other group. At the same time, the indicators of total protein, urea, hemoglobin, red blood cells, white blood cells and blood lymphocytes normalized in the blood in the main group of patients.

Conclusion. Against the background of the use of trekrezan, normalization of the indicators of lactoferrin and ferritin in patients of the perimenopausal period receiving chemotherapy for breast cancer is observed, which indicates a positive effect of this drug on the patient's immune status.

Keywords: perimenopausal women; breast cancer; lactoferrin; ferritin; trekrezan (hydroxyethylammonium methylphenoxycetate); immune status.

For citation: Kachanov I.V., Sinchikhin S.P., Kuznetsov I.A., Stepanyan L.V. Changing the level of some serum proteins in patients with breast cancer on the background of treatment therapy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(3):131–133. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-131-133>

For correspondence: Sergey P. Sinchikhin, Dr. med. sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Astrakhan State Medical University, 414000, Astrakhan, e-mail: Doc_sinchihin@mail.ru

Information about authors:

Sinchikhin S.P., <https://orcid.org/0000-0001-6184-1741>

Kachanov I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6413-6386>

Kuznetsov I.A., <https://orcid.org/0000-0002-1803-0553>

Stepanyan L.V., <https://orcid.org/0000-0002-8285-3722>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Важным звеном фагоцитоза при воспалении является система нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов, взаимодействие которых происходит через цитокиновый комплекс и белки фазы воспаления. Определённая роль в этом процессе отводится железосодержащим протеинам — лактоферрину и ферритину [1–5]. Показано их прямое или опосредованное участие в иммунных процессах: чем ниже концентрация указанных белков, тем ниже иммунный статус организма человека [2]. Кроме этого, известно влияние лактоферрина и ферритина на гомеостаз железа, дифференцировку и рост клеток, противовоспалительные и противоопухолевые процессы [3–5]. При этом определённые изменения в иммунной и эндокринной системах наблюдаются как в различные возрастные периоды жизни человека, так и при различных заболеваниях. С учётом изложенного научно-практический интерес вызывает вопрос изучения уровня лактоферрина и ферритина в сыворотке крови для оценки состояния иммунного статуса пациенток, например на фоне проводимой консервативной терапии онкопатологии органов половой системы организма.

В последние годы внимание исследователей привлекает применение в различных областях медицины солей биологически активных кислот триэтаноламония — протатранов [5]. Среди них особое значение имеет первый представитель этого нового поколения фармакологических средств — трекрезан (оксипрометилметилфеноксиацетат). В ряде исследований показано, что данный препарат повышает не только концентрацию гемоглобина, но и уровень лактоферрина и ферритина в организме человека [1, 5]. Однако влияние трекрезана на фоне применения специфической консервативной терапии при злокачественных заболеваниях молочных желёз ранее не изучалось.

Цель исследования — оценить изменения уровня лактоферрина и ферритина у пациенток перименопаузального периода, получающих трекрезан на фоне проведения базисной химиотерапии по поводу рака молочных желёз.

Материал и методы

Пациенток в возрасте 45–55 лет (средний возраст $50,7 \pm 2,6$ года) с раком молочных желёз разделили на 2 группы: основную группу ($n = 49$) и группу сравнения ($n = 45$). Больные из основной группы получали кроме базисной химиотерапии препарат трекрезан в дозе 600 мг/сут в течение первых 4 недель лечения, за 15–30 минут до еды. Пациентки из группы сравнения получали только химиотерапию. Одновременно у всех пациенток до и после курса химиотерапии определяли концентрацию общего белка, мочевины, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в крови.

Для количественного определения концентрации лактоферрина и ферритина в сыворотках крови использовали наборы реагентов лактоферрин-ИФА-Бест и ферритин-ИФА-Бест ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0, StatSoft Inc.

Результаты и обсуждение

Для изучения концентрации лактоферрина и ферритина при онкопатологии молочных желёз вначале определили их концентрацию в сыворотке крови у 109 практически здоровых женщин в возрасте 45–55 лет. Средняя концентрация лактоферрина и ферритина у данной категории женщин составила $978 \pm 27,1$ и $275 \pm 1,9$ нг/мл соответственно.

При поступлении в стационар перед курсом химиотерапии у больных раком молочных желёз определяли концентрацию указанных железосодержащих белков в сыворотке крови. Для настоящего исследования отобрали 94 больных с концентрацией лактоферрина и ферритина значительно ниже установленной нормы, то есть с низким уровнем состояния иммунного статуса.

После отбора необходимой категории пациенток определили у них концентрацию лактоферрина и ферритина. В основной группе ($n = 49$) уровень лактоферрина составил $396,32 \pm 24,82$ нг/мл, а ферритина — $26,2 \pm 1,8$ нг/мл. В группе сравнения ($n = 45$) концентрации указанных сывороточных белков равнялись $337,81 \pm 28,89$ нг/мл и $33,2 \pm 1,4$ нг/мл соответственно.

Далее при изучении концентраций лактоферрина и ферритина в сыворотке установлено, что у пациенток основной группы на фоне применения трекрезана в дополнение к базисной химиотерапии по окончании консервативного лечения наблюдалось повышение концентрации лактоферрина с $396,32 \pm 24,82$ до $4069,32 \pm 114,06$ нг/мл, а сывороточного ферритина с $26,2 \pm 1,8$ нг/мл до $439,47 \pm 16,3$ нг/мл. В группе сравнения столь значительного повышения концентрации указанных железосодержащих белков сыворотки крови у пациенток не наблюдалось: по окончании базисного курса химиотерапии уровень лактоферрина составил $1335,41 \pm 39,71$ нг/мл, а ферритина — $279,47 \pm 14,3$ нг/мл.

Одновременно с повышением уровня лактоферрина и ферритина у пациенток основной группы отмечалась более ранняя нормализация основных общих и биохимических показателей крови (см. табл.). Кроме того, следует отметить лучшую переносимость цитостатической терапии и лучшее самочувствие пациенток основной группы, чем больных группы сравнения.

Известно, что по уровню сывороточного лактоферрина и ферритина можно судить о состоянии иммунной системы организма [2, 4]. Чем выше концентрация указанных показателей, тем выше активность иммунных процессов в организме [1, 2]. При снижении иммунитета развивается состояние дезадаптации, что приводит к ослаблению защитных сил организма. В этот период онкозаболевание начинает усиленно прогрессировать, а больные сильно ослабевают и проводимая терапия

Изменения показателей крови у пациенток в процессе лечения

Показатель	Основная группа (химиотерапия + трекрезан), n = 49		Группа сравнения (химиотерапия), n = 45	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лактоферрин, нг/мл	396,32 ± 24,82	4069,32 ± 114,06*	337,81 ± 8,89	1335,41 ± 39,71*
Ферритин, нг/мл	26,2 ± 1,8	439,47 ± 16,3*	33,2 ± 1,4*	279,47 ± 14,3*
Общий белок, г/л	59,0 ± 2,6	74,0 ± 1,4*	58,0 ± 1,4	60,0 ± 1,3*
Мочевина, ммоль/л	2,0 ± 0,9	6,6 ± 1,5*	1,8 ± 0,4	2,4 ± 1,1*
Гемоглобин, г/л	99,0 ± 3,0	120,0 ± 4,5*	100,0 ± 5,2	105,0 ± 3,5*
Эритроциты, × 10 ¹² /л	3,4 ± 0,5	4,5 ± 1,0*	3,5 ± 0,6	3,6 ± 0,4*
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	9,3 ± 1,2	6,5 ± 2,1*	8,2 ± 1,2	7,5 ± 1,3*
Лимфоциты, %	46,0 ± 2,8	28,0 ± 1,3*	48,0 ± 2,0	40,0 ± 1,6*

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различий между группами по изучаемому показателю после проведенного лечения.

становится менее эффективной. Как показало проведенное нами исследование, для улучшения иммунного статуса и повышения уровня адаптации у данной категории пациентов успешным может являться применение трекрезана.

Заключение

Таким образом, на фоне применения трекрезана отмечается нормализация показателей лактоферрина и ферритина у пациенток перименопаузального периода, получающих химиотерапию по поводу рака молочных желёз, что свидетельствует о положительном влиянии указанного препарата на иммунный статус пациенток. Это следует учитывать в практической работе при ведении пациенток со злокачественными заболеваниями органов половой системы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Расулов М.М., Стороженко П.А., Кузнецов И.А. *Новые подходы к диагностике и лечению бронхолегочных заболеваний*. Lambert Academic Publishing; 2013.
2. Kuznetsov A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Demanova I.F., Grigoryeva M.A., Kuraleva O.O., Lobanov O.Yu. Lactoferrin and ferritin in a laboratory control of a toxicity level of anti-tuberculosis

drugs. *J. Global Pharma Technology*. 2016;08(8):12-7. www.jgpt.co.in ISSN 0975 -8542.

3. Третьякова Я.Н., Лихачева В.В., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Ренге Л.В., Третьякова Т.В. и др. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите. *Проблемы репродукции*. 2017; 23(4):74-80. <https://doi.org/10.17116/repro201723474-80>
4. Николаев А.А., Сухарев А.А. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;(6): 25-30.
5. Максимов М.Л., Аляутдин Р.Н. Эффективность и безопасность Трекрезана. Иммуномодулятор с адаптогенными свойствами. *Терапия*. 2017; 2(12).

REFERENCES

1. Rasulov M.M., Storozhenko P.A., Kuznetsov I.A. *New approaches to diagnosis and treatment of bronchopulmonary diseases. [Novyye podkhody k diagnostike i lecheniyu bronkholegichnykh zabolevaniy]*. Lambert Academic Publishing; 2013. (In Russ.)
2. Kuznetsov A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Demanova I.F., Grigoryeva M.A., Kuraleva O.O., Lobanov O.Yu. Lactoferrin and ferritin in a laboratory control of a toxicity level of anti-tuberculosis drugs. *J. Global Pharma Technology*. 2016;8(8):12-7.
3. Tretiakova Y.N., Likhacheva V.V., Zorina V.N., Zorina R.M., Renge L.V., Tretiakov T.V. et al. Analysis of protein composition of intrauterine flush in prediction of IVF programs efficiency. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2017;23(4):74-80. (In Russ.)
4. Nikolayev A.A., Sukharev A.A. Laktotferrin and his role in reproduction (literature review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2015;6:25-30. (In Russ.)
5. Maximov M.L., Alyautdin R.N. Efficacy and safety of trecresan. Immunomodulator with adaptogenic properties. *Terapiya*. 2017;2(12): 2-6 (In Russ.)

Поступила 04.04.2020

Принята к печати 24.04.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Синчихин Сергей Петрович, д.м.н., профессор [Sergey P. Sinchikhin, MD, PhD, Professor]; адрес: 414000, г. Астрахань, Россия [address: 117997, Moscow, Russian Federation]; e-mail: doc_sinchihin@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6184-1741>

Качанов Игорь Васильевич, к.м.н. [Igor' V. Kachanov, MD, PhD]; e-mail: kachanov1@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6413-6386>

Кузнецов Игорь Анатольевич, д.м.н., профессор [Igor' A. Kuznetsov, MD, PhD, Professor of the Department]; e-mail: kuzen71@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1803-0553>

Степанян Лусине Вардановна, к.м.н. (Lusine V. Stepanyan, MD, PhD); e-mail: lus-s84@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8285-3722>

Фаткуллина И.Б.¹, Садыкова Л.А.¹, Фаткуллина Ю.Н.¹, Лазарева А.Ю.¹, Парфирьев Ю.М.²**ВЛИЯНИЕ НАРКОМАНИИ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**¹ФГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа, Россия;²ГБУЗ «Родильный дом № 3», 450032, г. Уфа, Россия

Для корреспонденции: Фаткуллина Ирина Борисовна, д-р мед. наук, проф., ФГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, г. Уфа; e-mail: fib1971@mail.ru

В статье обсуждаются результаты исследования биологических сред беременных женщин на наличие наркотических веществ, а также течение и исходы беременности у женщин, страдающих наркотической зависимостью.

Цель исследования — изучить влияние наркотической зависимости на течение беременности и перинатальные исходы.

Материал и методы. Методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием обследованы 57 беременных женщин на базе ГБУЗ «Родильный дом № 3» г. Уфы.

Результаты. В ходе исследования установлено, что наркомания приводит к повышению инфекционной заболеваемости, частоты преждевременных родов, кесарева сечения, пневмопатий и антенатальной гибели плода.

Заключение. Наркотические вещества оказывают отрицательное влияние на течение беременности и перинатальные исходы.

Ключевые слова: беременность; ВИЧ-инфекция; антенатальная гибель плода; наркомания.

Для цитирования: Фаткуллина И.Б., Садыкова Л.А., Фаткуллина Ю.Н., Лазарева А.Ю., Парфирьев Ю.М. Влияние наркомании на течение беременности и перинатальные исходы. *Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирёва.* 2020; 7(3):134–137. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-134-137>

Fatkullina I.B.¹, Sadykova L.A.¹, Fatkullina Yu.N.¹, Lazareva A.Yu.¹, Parfiryev Yu.M.²**THE INFLUENCE OF DRUG ABUSE ON THE PREGNANCY AND PERINATAL TERMINATIONS**¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, 450008, Ufa, Russian Federation;²Maternity Hospital № 3, 450032, Ufa, Russian Federation

The article discusses the results of researches about existence of narcotic drugs in biological environment of women.

The purpose — to explore the influence of drug addiction on the pregnancy and perinatal terminations.

Material and methods. The group of 57 pregnant women was screened by gas chromatography method with a mass-selective detection on the base of the Maternity Hospital № 3, Ufa.

Results. In process of research it was relieved, that drug abuse leads to increasing of infection disease, share of prematurity, Caesarean section, pneumopathies and antenatal death of fetus.

Conclusion. Narcotic substances have an adverse influence on pregnancy and perinatal terminations.

Keywords: pregnancy; HIV infection; antenatal death of fetus; drug abuse.

For citation: Fatkullina I.B., Sadykova L.A., Fatkullina Yu.N., Lazareva A.Yu., Parfiryev Yu.M. The influence of drug abuse on the pregnancy and perinatal terminations. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(3): 134–137. (In Russ.) DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-134-137>

For correspondence: Irina B. Fatkullina, MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of ICPE, Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russian Federation; e-mail: fib1971@mail.ru

Information about authors:Fatkullina I.B., <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>Sadykova L.A., <https://orcid.org/0000-0001-7824-3828>Fatkullina Yu. N., <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>Lazareva A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>Parfiryev Yu.M., <https://orcid.org/0000-0003-2193-9853>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13.04.2020

Accepted 27.05.2020

Введение

Распространённость наркомании в России среди лиц молодого возраста — серьёзная общегосударственная проблема. За медицинской помощью в России в 2018 г. обратились 250 634 пациента, страдающих наркоманией [1]. Большинство из них молодые люди репродуктивного возраста — 20–39 лет, что оказывает отрицательное влияние на демографические показатели [2]. Вовлечение в

наркоманию большого числа женщин репродуктивного возраста, в том числе и беременных женщин, делает эту проблему актуальной для акушеров-гинекологов и неонатологов. Негативное перинатальное влияние наркотических средств на плод проявляется в виде синдрома задержки развития плода, невынашивания, увеличения процента мёртворождения и даже развития некоторых форм врождённых аномалий развития [1, 2].

Страдающие наркоманией пациенты часто подвержены высокому риску инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Путь заражения этих пациентов чаще всего парентеральный, что обусловлено многократным использованием нестерильного инструментария медицинского назначения во внебольничных условиях при употреблении наркотических препаратов [3]. У этого контингента пациентов на фоне чрезмерного потребления алкогольных напитков и наркотических препаратов распространены беспорядочные половые связи, в том числе и с носителями ВИЧ-инфекции [4]. Этому способствуют частая смена половых партнеров и пренебрежение барьерными методами контрацепции [5].

Также не стоит исключать вертикальный путь передачи вируса от инфицированной женщины плоду [6].

Цель исследования — изучение течения беременности и родов у беременных, употребляющих наркотические вещества, по сравнению с популяцией здоровых женщин.

Материал и методы

В 2018 г. на базе ГБУЗ РБ «Родильный дом № 3» г. Уфы обследованы 57 беременных женщин в возрасте 23–40 лет на наличие наркотических веществ в биологических жидкостях организма.

Обнаружение подконтрольных веществ проводилось методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. Метод хромато-масс-спектрометрии (ХМС, ГХ-МС) основан на сочетании двух аналитических методов: капиллярной газовой хроматографии и масс-спектрометрии [7]. Газовая хроматография отличается возможностью селективного разделения веществ, а масс-спектрометрия, в свою очередь, чувствительностью по детектированию и структурной идентификации компонентов [8]. Методика ГХ-МС-анализа основана на идентификации определяемых веществ, выделенных из образцов биологических сред организма. Идентифицированное вещество определяют количественно на основании градуировочной характеристики, которую получают на основании результатов анализа монооксида углерода — СО [8].

В работе использовали газовый хроматограф Agilent 7820-Maestro (США — Россия) с автоинжектором Agilent 7683, масс-селективными детекторами Agilent 5973N, 5975 (США), Agilent 5975-Maestro (США — Россия), колонкой (Agilent HP-5MS, номер по каталогу 19091S-433) длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной плёнки фазы 0,25 мкм [7].

Для изучения влияния наркотических веществ на течение беременности, родов и состояния плода всех женщин ($n = 57$) разделили на 2 группы: 1-я группа ($n = 27$) — женщины, в биологических средах которых обнаружены подконтрольные вещества (основная группа); 2-я группа ($n = 30$) — женщины, в биологических средах которых подконтрольные вещества не обнаружены (контрольная группа).

Средний возраст беременных женщин в 1-й группе составил $30,3 \pm 5,0$ года, во 2-й — $28,8 \pm 6,1$ года. Из исследования исключены беременные женщины, страдающие тяжёлыми осложнениями беременности, хроническими экстрагенитальными заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 10.0 (Stat. Soft Inc., США). Для сравнительного анализа использовали критерий χ^2 Пирсона. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 57 беременных женщин в возрасте 23–40 лет. У 27 ($47,4 \pm 6,0\%$) беременных (1-я группа) результаты анализов на наркотические препараты оказались положительными. При сравнении возрастных показателей статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Из основной группы $42,9 \pm 9,7\%$ женщин не состояли в официальном браке, по сравнению с тем, что всего у $8,7 \pm 0,6\%$ женщин из контрольной группы брак не был зарегистрирован ($p = 0,0055$). Безработными в основной группе были $85,7 \pm 7,0\%$ женщин, в контрольной — $15,4 \pm 3,8\%$ ($p = 0,0091$). В основной группе поздняя постановка на учёт по беременности в женскую консультацию зафиксирована у $28,6 \pm 4,0\%$ беременных и столько же пациенток не наблюдались в женской консультации, в контрольной же группе на учёт в женскую консультацию до 12 недель встали $96,3 \pm 4,6\%$ женщин ($p = 0,0004$) и $2,0 \pm 0,6\%$ не наблюдались в женской консультации ($p = 0,0017$).

В основной группе у 19 ($70,4 \pm 9,0\%$) женщин обнаружены производные N-метилэфедрона, у 8 ($29,6 \pm 9,0\%$) женщин — производные барбитуратов (табл. 1).

Число беременных с ВИЧ-инфекцией составило в основной группе $14,8 \pm 7,0\%$, в контрольной группе ВИЧ-инфекция не диагностирована ($p = 0,0062$). Гепатит В отмечен у $22,2 \pm 8,2\%$ женщин в основной группе и у $3,3 \pm 3,3\%$ контрольной ($p = 0,0045$), сифилис обнаружен у $11,1 \pm 6,2\%$ женщин в основной группе, в контрольной он не диагностирован ($p = 0,0096$), гонорея — у $7,4 \pm 5,1\%$ в основной группе, в контрольной также не диагностирована ($p = 0,0085$) (табл. 2).

Срочными родами в основной группе закончились $29,7 \pm 9,0\%$ беременностей, в контрольной — $76,6 \pm 7,7\%$ ($p = 0,0062$). Родоразрешение у женщин основной груп-

Таблица 1

Виды веществ, обнаруженных в биологических средах беременных основной группы

Обнаруженное вещество	Число беременных, n (%)
Производные N-метилэфедрона	19 ($70,4 \pm 9,0$)
Производные барбитуратов	8 ($29,6 \pm 9,0$)
Всего...	27 (100)

Таблица 2

Уровень инфекционной заболеваемости среди беременных основной и контрольной группы

Инфекция	Основная группа (n = 27)		Контрольная группа (n = 30)		p
	n	P ± m, %	n	P ± m, %	
ВИЧ-инфекция	4	14,8 ± 7,0	0	0,0 ± 0,0	0,0062
Гепатит В	6	22,2 ± 8,2	1	3,3 ± 3,3	0,0045
Сифилис	3	11,1 ± 6,2	0	0,0 ± 0,0	0,0096
Гонорея	2	7,4 ± 5,1	0	0,0 ± 0,0	0,0085

Таблица 3

Исходы беременностей у женщин основной и контрольной группы

Исходы беременностей	Основная группа (n = 27)		Контрольная группа (n = 30)		p
	n	P ± m, %	n	P ± m, %	
Срочные роды	8	29,7 ± 9,0	23	76,6 ± 7,7	0,0062
Преждевременные роды	7	25,9 ± 8,6	2	6,7 ± 4,6	0,0092
Кесарево сечение	12	44,4 ± 9,6	5	16,7 ± 6,8	0,0057

Таблица 4

Перинатальные исходы у женщин основной и контрольной группы

Перинатальные исходы	Основная группа (n = 27)		Контрольная группа (n = 30)		p
	n	P ± m, %	n	P ± m, %	
Синдром задержки развития плода	8	29,6 ± 9,0	1	3,3 ± 3,3	0,0063
Пневмопатии плода	11	40,8 ± 9,6	1	3,3 ± 3,3	0,0041
Аntenатальная гибель плода	8	29,6 ± 9,0	0	0	0,0055

пы в $44,4 \pm 9,6\%$ случаев произведено путём операции кесарева сечения, в контрольной же группе $16,7 \pm 6,8\%$ беременностей закончились с помощью абдоминального родоразрешения ($p = 0,0057$). Преждевременные роды составили $25,9 \pm 8,6\%$ исходов беременностей в основной группе и $6,7 \pm 4,6\%$ в контрольной ($p = 0,0057$) (табл. 3).

У женщин основной группы родилось $29,6 \pm 9,0\%$ детей с синдромом задержки развития плода, в контрольной группе — $3,3 \pm 3,3\%$ ($p = 0,0063$), пневмопатии плода в основной группе встречались в $40,8 \pm 9,6\%$ случаев, а контрольной группе всего в $3,3 \pm 3,3\%$ случаев ($p = 0,0041$). У женщин, страдающих наркотической зависимостью, антенатальной гибелью плода завершилось $29,6 \pm 9,0\%$ беременностей, в контрольной группе данный показатель не зарегистрирован ($p = 0,0055$) (табл. 4).

Заключение

Исследование показало, что беременные, страдающие наркотической зависимостью, чаще болеют ВИЧ-инфекцией и гепатитом В, а токсическое влияние наркотических веществ на организм матери и плода приводит к преждевременным родам и необходимости родоразрешения путём операции кесарева сечения. Большинство детей таких матерей нуждается в выхаживании

в условиях отделения патологии новорождённых из-за отклонений в состоянии здоровья.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что употребление наркотических и психотропных препаратов приводит к высокому риску заражения гемоконтактными инфекциями, неблагоприятному течению беременности и негативным перинатальным исходам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняков, Е.В., Неганова Е.В. *Результаты социологического исследования населения Республики Башкортостан по проблемам наркомании по итогам 2012 года*. Уфа; 2013:121-5.
2. Артишева А.Н., Михайлова К.С., Конкиева Н.А. Наркомания и беременность. *Успехи современного естествознания*. 2013;(5):48.
3. Бузина Т.С. *Психологические подходы к профилактике ВИЧ-инфекции при употреблении психоактивных веществ*. М.: Прометей; 2009.
4. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2016 г.». Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. <https://itpcru.org/2017/06/21/spravka-vich-infektsiya-v-rossijskoj-federatsii-na-31-dekabrya-2016-g>
5. Агibalова Т.В., Шустов Д.И., Тучина О.Д. Психотерапия наркологических заболеваний. В кн.: *Наркология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016:688-99.

6. Покровский В.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России — куда идешь? *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004;(4):4-6.
7. Савчук С.А., Изотов Б.Н. Идентификация наркотических и психоактивных веществ в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. Информационное письмо Минздрава РФ, Национального научного центра наркологии. М.; 2014.
8. Dominguez-Romero J.C., Garcia-Reyes J.F., Molina-Diaz A. Screening and quantitation of multiclass drugs of abuse and pharmaceuticals in hair by fast liquid chromatography electrospray time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011;879(22):2034-42.
4. Certificate “HIV infection in the Russian Federation on 12/31/2016”. [*Spravka «VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii na 31.12.2016 g.»*]. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS Federal State Budgetary Institution Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. (In Russ.) <https://itpcru.org/2017/06/21/spravka-vich-infektsiya-v-rossijskoj-federatsii-na-31-dekabrya-2016-g>
5. Agibalova T.V., Shustov D.I., Tuchina O.D. Psychotherapy of narcological diseases. In: *Narcology: National Leadership. [Narkologiya: Natsional'noye rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 688-99. (In Russ.).
6. Pokrovskiy V.V. The HIV epidemic in Russia — where are you going? *Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni*. 2004;(4):4-6. (In Russ.).
7. Savchuk S.A., Izotov B.N. Identification of narcotic and psychoactive substances in biological fluids and hair by gas chromatography with mass-selective detection. [*Identifikatsiya narkoticheskikh i psikhoaktivnykh veshchestv v biologicheskikh zhidkostyakh i volosakh metodom gazovoy khromatografii s mass-selektivnym detektirovaniyem*]. Information letter of the Ministry of Health of the Russian Federation, National Scientific Center for Narcology. Moscow; 2014. (In Russ.).
8. Dominguez-Romero J.C., Garcia-Reyes J.F., Molina-Diaz A. Screening and quantitation of multiclass drugs of abuse and pharmaceuticals in hair by fast liquid chromatography electrospray time-of-flight mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011;879(22):2034-42.

REFERENCES

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Фаткуллина Ирина Борисовна, д.м.н., профессор [Irina B. Fatkullina, MD, Ph.D., Professor]; адрес: 450008, г. Уфа; [address: 450008, Ufa, Russian Federation]; e-mail: fib1971@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>, SPIN-код: 9391-5457

Садыкова Лилиана Артуровна [Liliana A. Sadykova]; e-mail: liliana92@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7824-3828>, SPIN-код: 9349-2834

Фаткуллина Юлия Наилевна [Yuliya N. Fatkullina]; e-mail: fatjul@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0958-7891>, SPIN-код: 9410 - 6532

Лазарева Анна Юрьевна [Anna Yu. Lazareva]; e-mail: lazarevaayu@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>, SPIN-код: 7062-8634

Парфирьев Юрий Михайлович [Yuriy M. Parfirjev]; e-mail: yura.parfirjev@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2193-9853>, SPIN-код: 6531-0377

Поступила 13.04.2020
Принята к печати 27.05.2020

Беженарь В.Ф.¹, Иванова Л.А.², Дрыгин А.Н.¹**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ**¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, РоссияДля корреспонденции: Иванова Лидия Алексеевна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

К важнейшим задачам, стоящим перед акушерами-гинекологами и неонатологами, относится снижение ранней неонатальной смертности. Один из путей решения проблемы — прогнозирование ранней неонатальной смерти в первые сутки после рождения.

С целью выявления возможных предикторов ранней неонатальной смерти проведено ретроспективное исследование, в которое включили 99 женщин, дети которых погибли в первые 168 ч после рождения (основная группа), и 357 женщин без ранних неонатальных потерь (контрольная группа).

В первые 2–3-е суток после рождения в исследуемых группах определены и описаны срок родоразрешения, особенности родового акта, состояние матери и новорождённого ребёнка, в том числе данные клинического анализа крови, морфометрического и гистологического исследования послеродового материала.

На основании анализа этих данных у родильниц и новорождённых детей основной группы выявлены следующие статистически значимые отличия: преждевременные роды; роды в тазовом предлежании; гипотрофия плода/новорождённого; меньшая длительность I периода родов; более длительные II и III периоды родов; более высокая частота рассечения промежности, ручного обследования полости матки, гемотрансфузии у родильниц; меньшие масса и рост новорождённых; более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте; лейкоцитоз и тромбоцитопения в анализе крови у родильниц; более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов и более высокий уровень глюкозы венозной крови у новорождённых; особенности строения плаценты: гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование и их сочетание, острая плацентарная и пуповинная недостаточность, суб- и декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность.

Данные показатели могут являться предикторами ранней неонатальной гибели.

Ключевые слова: младенцы; новорождённые; перинатальная смертность; оценка по шкале Апгар; преждевременные роды; акушерство; гематологические тесты.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Дрыгин А.Н. Возможность прогнозирования ранней неонатальной смерти. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020;7(3):138–146.
DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-138-146>

Bezhenar V.F.¹, Ivanova L.A.², Drygin A.N.¹**THE POSSIBILITY OF PREDICTION OF EARLY NEONATAL DEATH**¹First Saint Petersburg state medical University named after acad. I.P. Pavlov Ministry of health of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation;²S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of defense of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation

The most important tasks facing obstetricians-gynecologists and neonatologists include reducing early neonatal mortality. One of the ways to solve the problem is to predict early neonatal death in the first day after birth.

In order to identify possible predictors of early neonatal death, a retrospective study was conducted that included 99 women whose children died in the first 168 hours after birth (main group) and 357 women without early neonatal losses (control group).

In the first 2–3 days after birth, the delivery period, the features of the birth act, the condition of the mother and newborn baby, including the data of a clinical blood test, morphometric and histological examination of the placenta, were determined and described for the both groups.

Based on the analysis of these data, the following statistically significant differences were revealed for puerperas and newborns of the main group: premature birth; delivery in the pelvic presentation; malnutrition of the fetus/newborn; shorter duration of the first stage of labor; a longer duration of the second and third periods of labor; higher frequency of perineal dissection, manual examination of the uterine cavity, blood transfusion for puerperas; smaller mass and growth of newborns, lower Apgar score on the 1st and 5th minute; leukocytosis and thrombocytopenia in a blood test in puerperas, a lower level of hemoglobin, erythrocytes and platelets and an higher level of the glucose of venous blood in newborns; the following structural features of the placenta: hematogenous viral and ascending bacterial infection and their combination, acute placental and umbilical cord failure, sub- and decompensated chronic placental insufficiency.

These indicators may be predictors of early neonatal death.

Keywords: infant; newborn; perinatal mortality; Apgar score; premature birth; obstetric; hematologic tests.

For citation: Bezhenar V.F., Ivanova L.A., Drygin A.N. The possibility of prediction of early neonatal death. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):138–146. (In Russ.)
DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-138-146>

For correspondence: Lidiya A. Ivanova, Cand. Sci. Med., Associate prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

Information about authors:

Bezhenar V.F., <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>

Ivanova L.A., <https://orcid.org/0000-0001-6823-3394>

Drygin A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3322-8701>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10.04.2020

Accepted 15.05.2020

Охрана здоровья матери и ребёнка — важнейшая задача государства, так как определяет будущее нации, что подтверждено в «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (утверждена Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351). В этой ситуации сохранение здоровья новорождённых является не только медицинской проблемой и приоритетной задачей социальной политики, но и рассматривается как фактор национальной безопасности. Реализация ряда организационных мероприятий в России за период 2006–2018 гг. способствовала положительным тенденциям в динамике перинатальной смертности — отмечается существенное снижение данного показателя по всей стране, причём снижение перинатальной смертности происходит в основном за счёт снижения ранней неонатальной смертности [1]. Несмотря на подобную отрадную тенденцию, сохраняется ряд проблем, которым и посвящено данное исследование.

Цель исследования — выявление возможных предикторов ранней неонатальной смерти в первые сутки жизни новорождённого ребенка.

Материал и методы

Проведён анализ отчётов медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) г. Санкт-Петербурга (СПб) и Ленинградской области (ЛО) за 2006–2018 гг., а также ретроспективное исследование, которое включало анализ данных медицинской документации 664 беременных женщин, родоразрешение у которых произошло в родильных домах СПб и ЛО в 2009–2016 гг. Основную группу составили 99 женщин, новорождённые дети которых погибли в первые 168 ч внеутробной жизни. В контрольную группу вошли 357 женщин без перинатальных потерь.

Результаты исследования

Данные МИАЦ СПб и ЛО по массе новорождённых детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, представлены на рисунках 1 и 2.

У всех пациенток основной и контрольной групп оценивали характер и осложнения родов; данные гистологического исследования последов; результаты обследования родильницы и новорождённого ребенка.

Статистически значимых различий по полу плода не имелось: соотношение мальчиков и девочек составило примерно 1/1 — в основной группе 56 и 44%, в контрольной — 51 и 49%.

Особенности течения родов и срок беременности на момент родоразрешения представлены в табл. 1.

Так как длительность безводного промежутка у пациенток обеих групп статистически значимо не различалась, для определения возможных различий в длительности безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп построены таблицы сопряжённости. При этом выбрано следующее разделение пациенток на группы по длительности: безводный промежуток отсутствует (плановое кесарево сечение, кесарево сечение с началом родовой деятельности, роды в плодном пузыре), безводный промежуток до 30 мин (излитие вод во II периоде родов при продвижении головки по родовым путям), безводный промежуток 30 мин и более, но менее 12 ч, 12–24 ч и более 24 ч. Таким образом, наряду с отсутствием статистически значимых различий в средней длительности безводного промежутка, в основной группе статистически значимо чаще отмечался безводный промежуток до 30 мин и более 24 ч.

Характеристики новорождённых детей представлены в табл. 2.

Количество оперативных пособий в родах у пациенток основной и контрольной групп представлено в табл. 3.

Результаты измерения компонентов плацентарного комплекса и определения линейной массы пуповины — ЛМП (ЛМП = масса пуповины/длина пуповины) и плацентарно-плодного коэффициента — ППК (ППК = масса плаценты/масса плода) представлены в табл. 4.

Результаты клинического анализа крови родильниц основной и контрольной групп представлены в табл. 5.

Клинический анализ крови проведён у всех детей контрольной группы и 74 новорождённых основной группы. Результаты клинического анализа крови новорождённых представлены в табл. 6.

Результаты гистологического исследования последов у родильниц в основной и контрольной группе представлены в табл. 7.

Обсуждение

При анализе массы новорождённых детей, погибших в первые 7 сут внеутробного существования, довольно неожиданным явился следующий результат: в структуре ранней неонатальной смертности численность группы детей с массой 1500–2499 г практически в течение всего периода исследования была либо сопо-

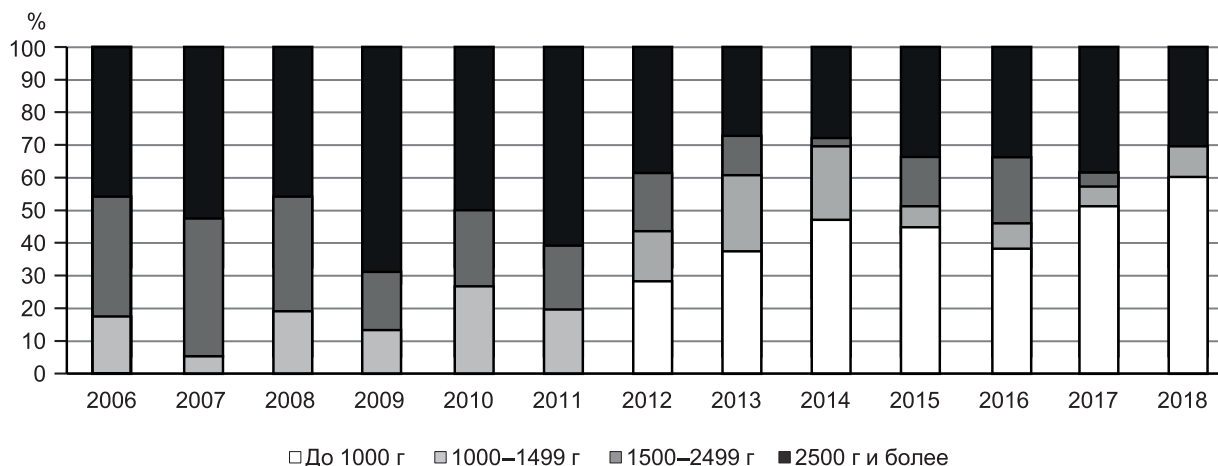


Рис. 1. Масса новорождённых детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, в Ленинградской области в 2006–2018 гг.

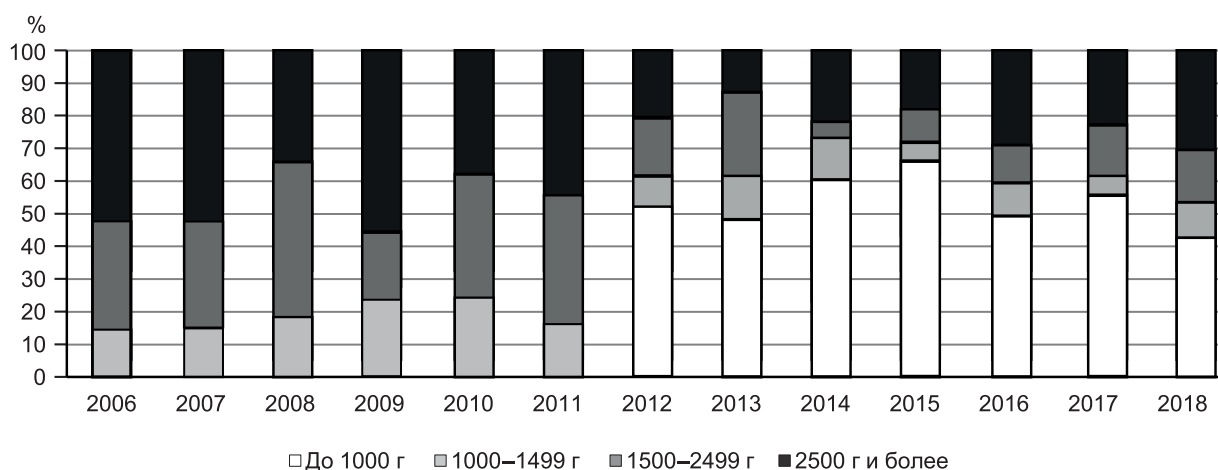


Рис. 2. Масса новорождённых детей, погибших в первые 7 суток внеутробной жизни, в Санкт-Петербурге в 2006–2018 гг.

Таблица 1

Особенности течения родов и срок беременности на момент родоразрешения

Показатели	Основная группа (n = 99)	Контрольная группа (n = 357)	Статистическая значимость различий
Длительность:			
I период родов, ч	6,5 ± 0,6	7,80 ± 0,41	p = 0,04
II период родов, мин	14,4 ± 1,7	11,20 ± 0,51	p = 0,03
III период родов, мин	8,60 ± 0,86	6,6 ± 0,5	p = 0,03
безводный промежуток, ч	18,3 ± 14,0	7,36 ± 1,15	p = 0,062
Безводный промежуток, абс. (%):			
нет	21 (21,2%)	108 (30,3%)	$\chi^2 = 63,35$ p = 0,000
менее 30 мин	17 (17,2%)	3 (0,9%)	
0,5–12 ч	47 (47,5%)	211 (59,1%)	
12 ч 1 мин — 24 ч	4 (4,0%)	31 (8,7%)	
более 24 ч	10 (10,1%)	4 (1,1%)	
Преждевременное излитие околоплодных вод	24 (24,2%)	68 (19,1%)	$\chi^2 = 3,18$ p = 0,073
Тазовое предлежание	14 (14,1%)	24 (6,7%)	$\chi^2 = 42,96$ p = 0,000
Срок беременности, нед	32,55 ± 6,07	38,90 ± 1,19	p = 0,000
Преждевременные роды	59 (59,6%)	16 (4,5%)	$\chi^2 = 12,98$ p = 0,000

Таблица 2

Характеристики новорождённых детей у пациенток основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Масса доношенных новорождённых, г	3104,3 ± 707,2 (n = 38)	3424,9 ± 457,7 (n = 341)	p = 0,001
Рост доношенных новорождённых, см	51,0 ± 3,8 (n = 38)	51,7 ± 2,1 (n = 341)	p = 0,03
Гипотрофия новорождённого	15 (15,2%)	8 (2,2%)	$\chi^2 = 9,38$ p = 0,005
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	4,50 ± 2,32 (n = 99)	7,90 ± 0,05 (n = 357)	p = 0,02
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	6,10 ± 2,16 (n = 99)	8,90 ± 0,05 (n = 357)	p = 0,02

Таблица 3

Оперативные пособия в родах у пациенток основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 99)	Контрольная группа (n = 357)	Статистическая значимость
Родовозбуждение/родостимуляция	3 (3,0%)	38 (10,6%)	$\chi^2 = 6,52$ p = 0,010
Кесарево сечение	28 (28,3%)	152 (42,6%)	$\chi^2 = 14,52$ p = 0,000
Ручное обследование полости матки	9 (9,1%)	14 (3,9%)	$\chi^2 = 10,82$ p = 0,002
Медикаментозный сон-отдых	2 (2,0%)	3 (0,8%)	$\chi^2 = 0,34$ p = 0,852
Рассечение промежности	20 (20,2%)	25 (7%)	$\chi^2 = 5,50$ p = 0,047
Амниотомия	17 (17,2%)	44 (12,3%)	$\chi^2 = 0,57$ p = 0,622
Наложение акушерских щипцов	1 (1,0%)	–	$\chi^2 = 2,33$ p = 0,127
Наложение вакуум-экстрактора	1 (1,0%)	6 (1,7%)	$\chi^2 = 0,63$ p = 0,428
Гемотрансфузия	3 (3,1%)	–	$\chi^2 = 9,41$ p = 0,002

ставима, либо преобладала над численностью группы с массой 1000–1499 г: до 2012 г. в ЛО 18–42% и 6–27%, в СПб 21–47% и 15–24% соответственно; начиная с 2012 г. (после введения новых критериев живорождения): в ЛО 3–21% и 6–24%, в СПб 5–26% и 5–13% соответственно. Таким образом, дети с ожидаемой более высокой жизнеспособностью при весе более 1500 г по какой-то причине составляют высокий процент среди ранних неонатальных потерь (по данным отчёта ВОЗ за 2014 г., шансы на выживание в странах с низким и средним уровнем дохода имеют только 50% детей, рождённых в 34–37 нед) [2, 3]. Таким образом, наряду с успехами неонатологов по выхаживанию детей с экстремально низкой массой тела, остаётся проблема гибели потенциально жизнеспособных детей, родившихся с массой более 1500 г. Данный факт противоречит данным ряда авторов о более низкой заболеваемости и смертности детей данной группы [4–8], но совпадает с данными исследований других авторов [9] о более высокой смертности именно в группе новорождённых с весом более

1500 г, что требует анализа причин гибели новорождённых данной группы и разработки комплекса мер по профилактике ранней неонатальной смертности.

В результате проведённого сравнительного анализа получены данные, которые имеют статистически значимые различия и могут быть использованы в качестве предикторов ранней неонатальной смерти. Результаты анализа продолжительности беременности совпадают с данными литературы: у пациенток основной группы беременность более чем в 10 раз чаще заканчивалась преждевременными родами, а срок беременности был меньше, чем в контрольной группе [10–15]. Возможно, что с более высокой частотой преждевременных родов связана и статистически значимо более высокая частота родов в тазовом предлежании, что также соответствует данным литературы [12, 16, 17].

При анализе течения родового акта и его осложнений в проведённом исследовании также получен ряд неожиданных результатов. В частности, не обнаружено статистически значимых различий в частоте пре-

Таблица 4

Массометрические показатели плацентарного комплекса у пациенток основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Статистическая значимость
Масса плаценты, г	406,2 ± 22,6 (n = 38)	452,40 ± 10,57 (n = 341)	p = 0,03
ППК:	0,133 ± 0,006 (n = 38)	0,134 ± 0,003 (n = 341)	p = 0,04
0,10 и менее	21 (16,1%)	25 (7,2%)	} $\chi^2 = 12,90$; p = 0,002
0,11–0,17	96 (72,9%)	297 (87,1%)	
0,18 и более	15 (11,0%)	19 (5,7%)	
ЛМП	0,84 ± 0,07 (n = 99)	0,72 ± 0,03 (n = 357)	p = 0,001

Примечание. Масса плаценты и плацентарно-плодный коэффициент (ППК) указаны только для доношенных новорожденных, так как эти показатели зависят от срока беременности.

Таблица 5

Результаты клинического анализа крови рожениц основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 99)	Контрольная группа (n = 357)	Статистическая значимость
Гемоглобин, г/л	112,5 ± 2,26	112,6 ± 1,78	p = 0,14
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	12,22 ± 0,75	10,98 ± 0,37	p = 0,03
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	237,78 ± 12,16	260,33 ± 5,83	p = 0,03

Таблица 6

Результаты клинического анализа крови новорожденных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 74)	Контрольная группа (n = 357)	Статистическая значимость
Гемоглобин, г/л	168,12 ± 10,84	184,2 ± 2,87	p = 0,000
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,57 ± 0,34	5,35 ± 0,08	p = 0,000
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	19,13 ± 3,59	17,59 ± 0,81	p = 0,06
до 8 × 10 ⁹ /л	12 (16,2%)	4 (1,1%)	} $\chi^2 = 52,14$; p = 0,000
(8–30,9) × 10 ⁹ /л	49 (66,2%)	331 (92,7%)	
31 × 10 ⁹ /л и более	13 (17,6%)	22 (6,2%)	
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	216,2 ± 30,5	265,68 ± 9,18	p = 0,000
Глюкоза, ммоль/л	6,81 ± 1,84	3,52 ± 0,35	p = 0,000

ждевременного излития околоплодных вод и длительности безводного промежутка у пациенток основной и контрольной групп, что противоречит данным многочисленных исследований [12, 13]. Данный факт можно объяснить тем, что у рожениц основной группы статистически значимо чаще отмечался как длительный (более 24 ч), так и короткий безводный промежуток, особенно при преждевременных родах. Выявлены также статистически значимые различия в длительности родов, что согласуется с литературными данными [12, 13, 18]. У рожениц основной группы I период родов был статистически значимо короче, что можно объяснить большей частотой у них преждевременных родов, а также такой патологией родового акта, как быстрые и стремительные роды (домашние роды и роды в машине

скорой помощи встречались только в основной группе). Длительность II периода родов у рожениц основной группы статистически значимо больше, что связано с более частым формированием у них клинически узкого таза, травматичным течением II периода родов, вплоть до проведения плодоразрушающих операций. Длительность III периода родов у пациенток основной группы также статистически значимо больше вследствие формирования у них патологии отделения плаценты и выделения последа, которые часто возникают на фоне воспалительного процесса [19].

При сравнении веса и роста доношенных новорожденных выявлено, что и вес, и рост детей пациенток основной группы статистически значимо меньше, чем в контрольной. Аналогично данным, представленным в

Таблица 7

Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 99)	Контрольная группа (n = 357)	Статистическая значимость
Нормальное строение	12 (12,1%)	203 (56,9%)	$\chi^2 = 176,45$ $p = 0,000$
Восходящее инфицирование	144 (46,9%)	45 (12,6%)	$\chi^2 = 110,40$ $p = 0,000$
– I степени	5 (5,1%)	25 (7,0%)	
– II степени	7 (7,1%)	11 (3,1%)	
– III степени	32 (32,3%)	9 (2,5%)	
Гематогенное инфицирование	30 (30,3%)	34 (9,5%)	$\chi^2 = 74,01$ $p = 0,000$
Вирусно-бактериальное инфицирование	12 (12,1%)	5 (1,4%)	$\chi^2 = 86,43$ $p = 0,000$
Хроническая плацентарная недостаточность, всего	50 (50,5%)	103 (28,9%)	$\chi^2 = 101,65$ $p = 0,000$
– компенсированная	21 (21,2%)	68 (19,1%)	
– субкомпенсированная	23 (23,2%)	33 (9,2%)	
– декомпенсированная	6 (6,1%)	2 (0,6%)	
Острая плацентарная и пуповинная недостаточность	11 (11,1%)	2 (0,6%)	$\chi^2 = 47,23$ $p = 0,000$

литературе [12, 20–23], гипотрофия новорождённого в основной группе диагностирована почти в 10 раз чаще, чем в контрольной.

Установлено, что большинство акушерских операций и манипуляций (родовозбуждение и родостимуляция, амниотомия, наложение акушерских щипцов, наложение вакуум-экстрактора, предоставление медикаментозного сна-отдыха) выполнялись в обеих группах с одинаковой частотой, что согласуется с данными литературы об отсутствии тяжёлых осложнений данных вмешательств, в том числе влагалищного оперативного родоразрешения [12, 24–27]. В основной группе статистически значимо выше была частота выполнения перинеотомии в связи с более высокой частотой преждевременных родов, при которых данная манипуляция применяется для сокращения потужного периода в интересах плода. Кесарево сечение статистически значимо чаще выполнялось в контрольной группе. Ручное и инструментальное обследование полости матки в 2,5 раза чаще проводилось роженицам основной группы, что можно объяснить более частым формированием нарушений прикрепления плаценты у данных пациенток вследствие имеющегося хронического воспалительного процесса, и не противоречит ранее проведённым исследованиям [27, 28].

При анализе массометрических показателей плацентарного комплекса выявлено, что вес плаценты доношенных новорождённых в контрольной группе статистически значимо больше. Также имела место статистически значимая закономерность при разделении значений ППК по группам: до 0,10; 0,11–0,17 и 1,8 и более. У пациенток контрольной группы статистически значимо чаще ППК имеет значения в интервале 0,11–0,17, тогда как в основной группе статистически значимо чаще преобладают гипоплазия плаценты (ППК 0,10 и менее) и гиперплазия плаценты (ППК 0,18 и более). ЛМП в основной группе статистически значимо выше.

Подобные показатели объясняются высокой частотой восходящего бактериального инфицирования у пациенток основной группы и развитием циркуляторного отёка пуповины при острой правожелудочковой недостаточности, например при вирусном атриальном миокардите, и согласуются с данными ранее проведённых исследований [29, 30].

При исследовании крови родильниц и живорождённых детей получены противоречивые результаты. Так, уровень лейкоцитов периферической крови у пациенток основной группы был статистически значимо выше, что в литературе объясняют более высокой частотой воспалительных процессов [31], тогда как уровни лейкоцитов периферической крови у новорождённых детей основной и контрольной групп не имели статистически значимых различий. Возможно, этот факт объясняется примерно одинаковой частотой и лейкоцитоза, и лейкопении в основной группе как следствия бактериальных и/или вирусных инфекций, особенно в сочетании с перенесённой гипоксией. В литературе также встречаются указания на различный уровень лейкоцитов в периферической крови новорождённых, погибших в первые 7 суток жизни [32, 33]. Уровень тромбоцитов у пациенток основной группы статистически значимо ниже, чем в контрольной, так же как и аналогичный показатель у новорождённых основной группы. Уровни гемоглобина у родильниц при стандартном определении на 3-и сутки послеродового периода в основной и контрольной группе статистически значимо не различались и составляли в среднем 112–113 г/л. При этом уровень гемоглобина у детей в 1–2-е сутки жизни в основной группе был статистически значимо ниже, чем в контрольной, так же как и уровень эритроцитов, что в литературе обычно объясняют формированием внутриутробной анемии в ответ на длительно существующий инфекционный процесс, а также перенесённую гипоксию различного генеза, особенно у недоношенных

детей [32, 33]. Уровень глюкозы венозной крови у новорождённых основной группы статистически значимо выше, чем контрольной, что может быть ассоциировано с системным воспалительным ответом или перенесённой церебральной ишемией [34].

Гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа по данным гистологического исследования в 4 раза чаще выявили в основной группе, что согласуется с данными проведённых ранее исследований [11, 20, 21–39]. Аналогично, по данным многих исследователей при перинатальных потерях чаще встречаются и острая плацентарная недостаточность (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) [11, 12, 20, 21], и пуповинная (тромбоз пуповины) недостаточность [34]. Хроническую почечную недостаточность (ХПН) в основной группе диагностировали почти в 2 раза чаще, однако в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты, что согласуется с данными литературы [40]. В основной группе субкомпенсированная ХПН диагностировалась в 2,5 раза, а декомпенсированная — в 10 раз чаще. Соответственно, именно суб- и декомпенсированная ХПН может являться причиной перинатальных потерь, что соответствует данным ранее проведённых исследований [12, 13, 22].

Заключение

На основании проведённого исследования выявлено, что у родильниц и новорождённых основной группы статистически достоверно чаще встречались преждевременные роды; роды в тазовом предлежании; гипотрофия плода/новорождённого; меньшая длительность I периода родов, более длительные II и III периоды родов; более высокая частота выполнения рассечения промежности, ручного обследования полости матки, гемотрансфузии у родильниц; меньшие масса и рост новорождённых, более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и на 5-й минуте; более высокий ЛМП; гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа и их сочетание; острая плацентарная и пуповинная недостаточность; суб- и декомпенсированная ХПН; лейкоцитоз и тромбоцитопения в анализе крови у родильниц; снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов и повышение уровня глюкозы венозной крови у новорождённых.

Данные показатели могут являться предикторами ранней неонатальной гибели.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России 2019: Статистический сборник. М.: Росстат; 2019.
2. Рождённые слишком рано: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. ВОЗ; 2014. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/ru/.
3. Mortality and causes of death in South Africa, 2016. Findings from death notification. Statistical Release. *Statistics South Africa*. Pretoria, South Africa; 2016.
4. Кривицкая Л.В. Недоношенные дети: факторы риска, отдалённые последствия. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(2):15-9.
5. Любшиц А. Поздний недоношенный: проблемы и вызовы. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология*. 2017;(1):27-32.
6. Тимофеева Л.А., Шарафутдинова Д.Р., Шакая М.Н., Лазарева В.В. Поздние недоношенные: основные факторы риска и исходы (обзор). *Сеченовский вестник*. 2016;(3):79-83.
7. Софронова Л.Н. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(6):89-92.
8. Яхияева-Онихимовская Д.А. Поздние недоношенные: дети от 0 до 7 лет. Наблюдение и развитие. Методическое пособие для специалистов здравоохранения. Хабаровск; 2018.
9. Демьянова Т.Г., Пригожин Е.А., Авдеева Т.Г., Григорьянц Л.Я. Состояние здоровья детей на первом году жизни, родившихся с массой тела менее 1500 граммов. *Детская больница*. 2004;2 (16): 9-12.
10. Ветров В.В., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Сукманюк С.Ю. Анализ причин перинатальной смертности в одном из регионов Российской Федерации. *Вестник Росздрава*. 2014;(4):13-6.
11. Чабанова Н.Б., Хасанова В.В., Шевлякова Т.П., Петриченко Н.В., Марченко Р.Н. Антенатальная гибель плода: причины, факторы риска. *Университетская медицина Урала*. 2015;1(2-3):60-2.
12. Бушмелева Н.Н. Дефекты оказания медицинской помощи женщинам в случаях смерти в перинатальном периоде на уровне региона. *Менеджер здравоохранения*. 2014;(11):27-36.
13. Карашук Е.В., Стрельцова В.Л. К вопросу о перинатальной заболеваемости и смертности и путях их снижения в условиях акушерского стационара и женской консультации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;(1):74-5.
14. Doret M., Kayem G. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2016;45(10):1374-98.
15. Lamont C.D., Jorgensen J.S., Lamont R.F. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labor. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2016;15(9):1163-73.
16. Маисеенко Д.А., Маисеенко Н.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при тазовых предлежаниях. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2017;25 (12):870-2.
17. Шапкайц В.А., Добровольская И.А., Рукояткина Е.А. Особенности ведения родов и перинатальные исходы при тазовых предлежаниях плода. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):30-5.
18. Сувернева А.А., Буткеева А.А., Сапахова Е.Х. К вопросу об антенатальной гибели плода. *Международ. журн. приклад. фундамент. исслед.* 2014;2(2):135-7.
19. Сорокина С.Э. Перинатальная смертность: основные причины и возможности ее снижения. М.: Директ-Медиа; 2012.
20. Иожефсон С.А., Белозерцева Е.П., Белокриницкая Т.Е., Салимова М.Д., Фёдорова Е.А. Анализ течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плода. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015; (1):55-8.
21. Ветров В.В., Иванов Д.О. Медицинские причины перинатальной смертности в регионе Южного федерального округа России в 2014 году. *Проблемы женского здоровья*. 2015;10(1):20-7.
22. Кожобекова Т.А., Бекмолдакызы М., Ахметбекова А.С. Антенатальная гибель плода причины и факторы риска. *Вестник Казахского национального мед. университета*. 2018;(3):4-8.
23. Хасанова В.В., Чабанова Н.Б. Анализ причин ранней неонатальной смертности. *Научный альманах*. 2015;(9):981-3.
24. Васильева Л.Н., Никитина Е.В., Дражина О.Г., Шулейко Н.М., Конькова Т.И. Состояние новорожденных и родильниц после влагалищных родоразрешающих операций. *Охрана материнства и детства*. 2013;(1):21-2.
25. Медведева И.Н., Святченко К.С., Барбашова Ю.Ю. Вакуум-экстракция плода: версии и контрверсии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(1):21-6.
26. Князева Т.П. Вагинальные оперативные роды: тенденции на современном этапе. В кн.: *Новые технологии в акушерстве и гинекологии. Сб. научных тр. Дальневосточной региональной научно-практ. конференции*. Хабаровск; 2018:92-8.
27. Иванников С.Е., Киличева И.И., Кравченко С.А. Факторы риска и причины послеродовых кровотечений более 1000 мл, оценка лечебных и профилактических мероприятий. *Вестник Сургутского гос. университета*. 2014;(4):40-4.

28. Низяева Н.В. Гистологические критерии воспалительных изменений плодных оболочек плаценты и пуповины. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;(3):180-8.
29. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(3):54-67.
30. Сергеева В.А. Синдром фетального воспалительного ответа. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(6):62-70.
31. Курочка М.П., Волокитина Е.И. Чем обусловлены различные исходы сверхранних преждевременных родов? *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(2;2):63-9.
32. Алакаева И.Б., Непокульчицкая Н.В., Самсыгина Г.А., Высоцкая Т.А. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него врожденных инфекций. *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;87(4):122-4.
33. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Рыжкова А.И. Оценка эритропоэза у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(2):12-7.
34. Тумаева Т.С., Балыкова Л.А. Особенности метаболических процессов у детей, рожденных путем кесарева сечения, в раннем периоде адаптации: роль церебральной ишемии. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(3):374-9.
35. Джаманкулова Ф.С. Современные представления о влиянии перинатальной инфекции на плод. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2016;(5):79-83.
36. Ивахнишина Н.М., Островская О.В., Кожарская О.В., Обухова В.Г., Наговицына Е.Б., Власова М.А. Диагностика возбудителей внутриутробных и постнатальных инфекций в аутопсийном материале погибших маловесных детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015;(4):44-7.
37. Кубанова А.А., Рахмагулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами: клинические рекомендации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;(3):78-82.
38. Семенюк Л.Н., Воронкова Н.М. Роль стрептококков группы в развитии невынашивания беременности и мертворождаемости. *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. 2019;(1):29-37.
39. Moyo S.R., Hägerstrand I., Nyström L., Tswana S.A., Blomberg J., Bergström S., Ljungh A. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *Int. Gynecol. Obstet.* 1996;54:115-23.
40. Баринаева И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):68-76.
41. with a body weight of less than 1,500 grams. *Detskaya bol'nitsa*. 2004;2(16):9-12. (In Russ.)
42. Vetrov V.V., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Sukmanyuk S.Yu. Analysis of the causes of perinatal mortality in one of the regions of the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2014;(4):13-6. (In Russ.)
43. Chabanova N.B., Khasanova V.V., Shevlyukova T.P., Petrichenko N.V., Marchenko R.N. Antenatal fetal death: causes, risk factors. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2015;1(2-3):60-2. (In Russ.)
44. Bushmeleva N.N. Defects of providing medical care to women in cases of death in the perinatal period at the regional level. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2014;(11):27-36. (In Russ.)
45. Karashchuk Ye.V., Strel'tsova V.L. On the issue of perinatal morbidity and mortality and ways to reduce them in an obstetric hospital and antenatal clinic. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;(1):74-5. (In Russ.)
46. Doret M., Kayem G. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2016;45(10):1374-98.
47. Lamont C.D., Jorgensen J.S., Lamont R.F. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labor. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2016;15(9):1163-73.
48. Maisyenko D.A., Maisyenko N.A. Features of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes with pelvic presentation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya*. 2017;25(12):870-2. (In Russ.)
49. Shapkaits V.A., Dobrovol'skaya I.A., Rukoyatkina Ye.A. Features of management of labor and perinatal outcomes in pelvic presentation of the fetus. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;2:30-5. (In Russ.)
50. Suverneva A.A., Butkeyeva A.A., Sapakhova Ye.Kh. On the issue of intranatal fetal death. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;2(2):135-7. (In Russ.)
51. Sorokina S.E. Perinatal mortality: the main causes and possibilities of its reduction [Perinatal'naya smertnost': osnovnyye prichiny i vozmozhnosti yeye snizheniya]. Moscow: Direkt-Media; 2012. (In Russ.)
52. Iozefson S.A., Belozertseva Ye.P., Belokrinitskaya T.Ye., Salimova M.D., Fedorova Ye.A. Analysis of the course of pregnancy in women with antenatal fetal death. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2015;(1):55-8. (In Russ.)
53. Vetrov V.V., Ivanov D.O. Medical causes of perinatal mortality in the region of the Southern Federal District of Russia in 2014. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2015;10(1):20-7. (In Russ.)
54. Kozhabekova T.A., Bekmoldakysy M., Akhmetbekova A.S. Antenatal fetal death causes and risk factors. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2018;(3):4-8. (In Russ.)
55. Khasanova V.V., Chabanova N.B. Analysis of the causes of early neonatal mortality. *Nauchnyy al'manakh*. 2015;(9):981-3. (In Russ.)
56. Vasil'yeva L.N., Nikitina Ye.V., Drazhina O.G., Shuleyko N.M., Kon'kova T.I. The condition of newborns and puerperas after vaginal delivery operations. *Okhrana materinstva i detstva*. 2013;(1):21-2. (In Russ.)
57. Medvedeva I.N., Svyatchenko K.S., Barbashova Yu.Yu. Vacuum extraction of the fetus: versions and contraversions. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2017;66(1):21-6. (In Russ.)
58. Knyazeva T.P. Vaginal operative labor: trends at the present stage. In: *New technologies in obstetrics and gynecology. Collection of scientific papers of the Far Eastern regional scientific and practical conference. [Novyye tekhnologii v akusherstve i ginekologii. Sbornik nauchnykh trudov Dal'nevostochnoy regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii]*. Khabarovsk; 2018:92-8. (In Russ.)
59. Ivannikov S.Ye., Kilicheva I.I., Kravchenko S.A. Risk factors and causes of postpartum hemorrhage of more than 1000 ml, evaluation of therapeutic and preventive measures. *Vestnik Surgutskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;(4):40-4. (In Russ.)
60. Nizyayeva N.V. Histological criteria for inflammatory changes in the membranes of the placenta and umbilical cord. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2018;(3):180-8. (In Russ.)
61. Perepelitsa S.A. Etiological and pathogenetic perinatal factors for the development of intrauterine infections in newborns (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2018;14(3):54-67. (In Russ.)
62. Sergeeva V.A. Fetal inflammatory response syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(6):62-70. (In Russ.)
63. Kurochka M.P., Volokitina Ye.I. What are the reasons for the different outcomes of early premature birth? *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2018;21(2;2):63-9. (In Russ.)

REFERENCES

32. Alakayeva I.B., Nepokul'chitskaya N.V., Samsygina G.A., Vysotskaya T.A. Features of hematopoiesis in the prenatal period and the effect of congenital infections on it. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2009;87(4):122-4. (In Russ.)
33. Serebryakova Ye.N., Volosnikov D.K., Ryzhkova A.I. Assessment of erythropoiesis in newborns with multiple organ failure syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(2):12-7. (In Russ.)
34. Tumayeva T.S., Balykova L.A. Features of metabolic processes in children born by caesarean section in the early period of adaptation: the role of cerebral ischemia. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015;14(3):374-9. (In Russ.)
35. Dzhambankulova F.S. Modern ideas about the effect of perinatal infection on the fetus. *Nauka, novyye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2016;5:79-83. (In Russ.)
36. Ivakhnishina N.M., Ostrovskaya O.V., Kozharskaya O.V., Obukhova V.G., Nagovitsyna Ye.B., Vlasova M.A. Diagnosis of pathogens of intrauterine and postnatal infections in autopsy material of dead lightweight children. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2015;4:44-7. (In Russ.)
37. Kubanova A.A., Rakhmagulina M.R. Urogenital infectious diseases caused by genital mycoplasmas: clinical recommendations. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;(3):78-82. (In Russ.)
38. Semenyuk L.N., Voronkova N.M. The role of group streptococci in the development of miscarriage and stillbirth. *Reproduktivnoye zdorov'ye Vostochnaya Yevropa*. 2019;(1):29-37. (In Russ.)
39. Moyo S.R., Hägerstrand L., Nyström L., Tswana S.A., Blomberg J., Bergström S., Ljungh A. Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings. *Int. Gynecol. Obstet.* 1996;54:115-23.
40. Barinova I.V. Pathogenesis of antenatal death: phenotypes of fetal loss and thanatogenesis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(1):68-76. (In Russ.)

Поступила 10.04.2020
Принята к печати 15.05.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Иванова Лидия Алексеевна, к.м.н. [Lidiya A. Ivanova, MD, PhD]; адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; [address: Akad. Lebedeva str., 6Zh, 1194044, Moscow, Russian Federation]; e-mail: lida.ivanova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6823-3394>

Беженарь Виталий Фёдорович, д.м.н., профессор [Vitaly F. Bezhenar, MD, PhD, Professor]; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7807-4929>

Дрыгин Алексей Никонорович, д.м.н., профессор [Alexey N. Drygin, MD, PhD, Professor]; e-mail: 79112286592@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-8701>

Самчук П.М.¹, Азоева Э.Л.², Ищенко А.И.¹

МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ ПРЕГРАВИДАРНОГО И РАННИХ ПЕРИОДОВ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» ДЗМ, 127247, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Самчук Петр Михайлович, д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119048, г. Москва, e-mail: dr_samchuk@mail.ru

Цель исследования — провести анализ некоторых материнских факторов в прегравидарном периоде и на ранних сроках гестации у женщин с высоким риском пренатальной диагностики.

Материал и методы. Изучены особенности течения прегравидарного периода и ранних периодов гестации, включая проведение 1-го пренатального скрининга (ПС), у 443 женщин с одноплодной беременностью, разделённых на 2 клинические группы. В 1-ю группу ($n = 235$) включили женщин с высоким риском осложнений, в том числе подгруппы: 1А ($n = 69$) — с риском хромосомных аномалий плода (исключены антенатально и/или после родов); 1В ($n = 66$) — с риском развития преэклампсии; 1С ($n = 48$) — с риском задержки развития плода; 1D ($n = 52$) — с риском преждевременных родов (ПР); 2-я, контрольная группа ($n = 208$) — женщины с низким риском осложнений.

Результаты. Высокий риск ПС в 1-й группе, особенно в подгруппах 1А, 1В, отмечен при гипертонической болезни I и II степени ($p < 0,05$). Хронические заболевания почек лидировали в подгруппах 1А и 1С ($p < 0,05$), а варикозное расширение вен нижних конечностей в 1-й группе, с преобладанием в подгруппах 1А, 1В и 1С ($p < 0,05$). Опухоли яичников в анамнезе и миома матки при беременности преобладали в подгруппах 1А и 1В, нарушение цикла — в подгруппах 1В и 1D ($p < 0,05$). Отмечен высокий риск ПС у первородящих повторнобеременных с выкидышами в анамнезе в подгруппах 1В, 1С, 1D и у женщин с искусственными абортми в подгруппе 1А ($p < 0,05$). Преждевременные роды в анамнезе достоверно чаще зарегистрированы в 1-й группе ($p < 0,001$). В I триместре угроза выкидыша, кровотечение и приём прогестерона достоверно чаще встречались у пациенток в 1-й группе ($p < 0,05$).

Заключение. Высокий риск ПС, рассчитанный по программе Астрайя (Astraia) с использованием стандартных маркеров, отмечен у пациенток с соматической патологией, опухолями яичников, выкидышами, медицинскими абортми и преждевременными родами в анамнезе, миомой при беременности, угрозой выкидыша, кровотечением, приёмом прогестерона в I триместре, что следует учитывать при подготовке к беременности.

Ключевые слова: прегравидарный период; материнские факторы; пренатальный скрининг; хромосомные аномалии; угроза выкидыша.

Для цитирования: Самчук П.М., Азоева Э.Л., Ищенко А.И. Материнские факторы прегравидарного периода и ранних периодов гестации у женщин с высоким риском пренатальной диагностики. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020;7(3):147–152. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-147-152>

Samchuk P.M.¹, Azoyeva E.L.², Ishchenko A.I.¹

MATERNAL FACTORS OF PRECONCEPTUAL AND EARLY GESTATION PERIODS IN WOMEN WITH HIGH PRENATAL DIAGNOSTIC RISKS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation;

²V.V. Veresayev City Clinical Hospital, 127247, Moscow, Russian Federation

Objective — evaluate maternal factors in preconception and early gestation periods in women with a high risk of prenatal diagnosis.

Methods and patients. Features of the development of preconception and early gestation periods were studied, including the first prenatal screening (PS), in 443 women with singleton pregnancy. Women were divided into 2 clinical groups: group 1 ($n = 235$) with a high risk (HR) of complications; subgroups: 1A ($n = 69$) — fetal chromosomal abnormalities (after exclusion confirmed cases); 1B ($n = 66$) — the development of preeclampsia; 1C ($n = 48$) — fetal growth restriction; 1D ($n = 52$) — preterm birth (PB). 2nd control group ($n = 208$) — women with low risk of complications.

Results. A high PS risk in the 1st group, especially in subgroups 1A, 1B, were in patients with hypertonic disease of 1-2 degrees ($p < 0.05$). Chronic kidney disease was leading in 1A, 1C ($p < 0.05$). Varicose veins of the lower extremities in the 1st group prevailed in the 1A, 1B, 1C ($p < 0.05$). A history of ovarian tumors and uterine myoma during pregnancy prevailed in 1A, 1B, cycle dysfunction in 1B, 1D ($p < 0.05$). GR was observed in nulliparous women with a history of miscarriages in 1B, 1C, 1D and artificial abortions in 1A ($p < 0.05$). PB in the anamnesis were significantly increased in the 1st gr. ($p < 0.001$). In the 1st trimester, the threatened miscarriage, bleeding and progesterone were frequent in the 1st group ($p < 0.05$).

Conclusion. Based on the obtain results a high risk of PS calculated according to the Astraia program using standard markers was noted in patients with somatic pathology, ovarian tumors, miscarriages, medical abortions and PB in the anamnesis, myoma during pregnancy, threatened miscarriage, bleeding, progesterone intake during 1st trimester. These factors should be considered when preparing for pregnancy.

Key words: preconception period; maternal risk factors; prenatal screening; chromosomal abnormalities; threatened abortion.

For citation: Samchuk P.M., Azoyeva E.L., Ishchenko A.I. Maternal factors of preconceptional and early gestation periods in women with high prenatal diagnostic risks. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):147–152. (In Russ.) DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-147-152>

For correspondence: Petr M. Samchuk, MD, PhD, DSci. in medicine, professor at the chair Obstetrics and Gynecology No. 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation; e-mail: dr_samchuk@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Samchuk P.M., <https://orcid.org/0000-0001-7882-89-8922>

Azoeva E.L., <https://orcid.org/0000-0002-3711-2423>

Ishchenko A.I., <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Received 15.06.2020

Accepted 29.07.2020

Введение

Возможность прогнозирования неблагоприятных исходов при беременности по результатам ранних скрининговых обследований — актуальная и сложная проблема перинатального периода [1, 2]. Внедрение в практику специфических и чувствительных методов, одним из которых является 1-й комбинированный биохимический скрининг, позволяет прогнозировать развитие некоторых осложнений при беременности [3]. На показатели пренатального скрининга, который проводится в I триместре (11–14 нед), могут оказывать влияние многие факторы, существующие в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности до выполнения исследования [4]. При установлении факта беременности большинство технологий по предупреждению неблагоприятных исходов неэффективны, необходима прегравидарная подготовка (ПП), направленная на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции женщины [5]. Исследования показали, что ПП обеспечивает снижение уровня материнской и перинатальной смертности и заболеваемости, частоты преждевременных родов (ПР) и самопроизвольных аборт [6, 7]. По мнению многих авторов, оценка факторов риска до наступления беременности и коррекция выявленных нарушений — наилучший способ снижения вероятности неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [8, 9].

Отмечено, что возраст женщины достоверно влияет на степень акушерского риска, беременность в возрасте 15–19 лет сопряжена с повышенным риском анемии, ПР и преэклампсии (ПЭ) в сравнении с возрастом 20–35 лет [10]. Женщины старше 35 лет подвержены риску ПР, задержки развития плода (ЗРП), артериальной гипертензии (АГ), гестационного диабета (ГД), предлежания и отслойки плаценты (ОП) [11].

Массу тела женщин также связывают с осложнениями беременности, при индексе массы тела (ИМТ) менее 18 кг/м² и более 30 кг/м² снижается частота наступления беременности [12].

Гипертоническая болезнь (ГБ) — наиболее часто диагностируемое экстрагенитальное заболевание (ЭГЗ) в практике акушера-гинеколога, оно является фактором риска развития ПЭ, ЗРП, ПР, ОП [13].

Распространённость анемии у небеременных женщин в настоящее время составляет более 20% [14]; диа-

гностированная в I триместре тяжёлая железодефицитная анемия достоверно повышает риск ЗРП, вероятность ПР, низкую оценку новорождённых по шкале Апгар [15].

Нарушение менструального цикла (НМЦ) может быть главным проявлением некоторых эндокринных расстройств, в частности нарушения функции щитовидной железы (НФЩЖ) [16–18], которое часто ассоциировано с акушерскими и перинатальными осложнениями [19]. Заболевания щитовидной железы ухудшают прогноз при уже наступившей беременности, повышая риск невынашивания [20].

Во время беременности у каждой 3-й пациентки с хроническим пиелонефритом (ХП) происходит обострение заболевания [21], острый инфекционный процесс приводит к невынашиванию, инфицированию плода, акушерским осложнениям воспалительного характера, неонатальной гибели [22].

Частота привычного невынашивания в популяции составляет 0,6–2,3%, при этом негативную роль играют курение, злоупотребление алкоголем, приём наркотических средств, низкий социально-экономический статус, недостаток массы тела, ожирение и стресс [23].

В настоящее время недостаточно изученным является раздел акушерства о влиянии некоторых материнских факторов, выявленных в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности, на показатели повышения рисков пренатальной диагностики.

Цель исследования — провести анализ некоторых материнских факторов в прегравидарном периоде и на ранних сроках гестации у женщин с высоким риском пренатальной диагностики.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели исследования проведён проспективный анализ особенностей течения прегравидарного периода и ранних сроков гестации у 443 женщин с одноплодной беременностью до проведения 1-го пренатального скрининга (ПС). Всех женщин разделили на 2 клинические группы: 1-ю (основную) группу ($n = 235$) составили пациентки, у которых при проведении ПС выявлен высокий риск по развитию хромосомных аномалий (ХА) у плода, ПЭ, ЗРП и ПР; 2-ю (контрольную) группу ($n = 208$) составили пациентки с низким риском ПС по развитию ХА, ПЭ, ЗРП и ПР. В основную группу вошли 4 подгруппы: 1А

($n = 69$) — беременные с высоким риском по развитию ХА у плода; 1В ($n = 66$) — беременные с высоким риском по развитию ПЭ; 1С ($n = 48$) — беременные с высоким риском по ЗРП; 1D ($n = 52$) — беременные с высоким риском по развитию ПР. Комбинированный тест ПС проводился в I триместре (11 нед 4 дня — 13 нед 6 дней) и включал определение стандартных сывороточных маркеров — β -ХГЧ, ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А), измерение толщины воротникового пространства (ТВП) в мм и выявление носовой кости при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Для оценки результатов ПС использовалась единая сеть программно-аппаратного комплекса Астрайа (Astraia), внедрённая в Москве с 2013 г. согласно Приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 г. № 600 [24]. Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева — клиническая база кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова обеспечивает второй (экспертный) уровень пренатальной диагностики. Критериями включения беременных в группы обследования явились: высокий и низкий риск ПС по ХА плода, развитию ПЭ, ЗРП, ПР по результатам комбинированного теста; исключение ХА у плода при высоком пренатальном риске с помощью инвазивных и неинвазивных методов; рождение ребёнка без ХА; одноплодная беременность; самостоятельно наступившая беременность; отсутствие тяжёлых сопутствующих ЭГЗ. Критериями исключения стали подтверждённые антенатально и (или) после рождения ребёнка ХА; многоплодная беременность и беременность, наступившая после использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). От всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациенток в основной группе составил $29,1 \pm 2,1$ года, в контрольной — $30,2 \pm 1,1$ года, группы не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Всем пациенткам выполнено клиничко-лабораторное обследование, регламентированное Приказом Минздрава РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 1 ноября 2012 г. № 572н [25]. Обработка полученных статистических данных проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA для Windows (64 bit), а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2010. При сравнении средних значений двух групп не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия в частотах при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированы результаты данных анамнеза, гинекологических и соматических заболеваний, паритета беременностей и родов, оценивалось течение пре-

гравидарного периода и ранних сроков беременности до выполнения 1-го ПС (13 нед 6 дней). При определении массы тела женщин с наступлением беременности учитывался ИМТ. По критериям ВОЗ, он в норме составляет $18\text{--}24,9$ кг/м², значения в интервале $25\text{--}29,9$ кг/м² трактуют как избыток массы тела, от 30 кг/м² — как ожирение [12]. В 1-й группе средний показатель ИМТ составил $22,5 \pm 1,5$ кг/м², в группе контроля — $23 \pm 0,5$ кг/м², без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). В обеих группах беременность наступила со средним ИМТ $22,6 \pm 0,2$ кг/м² ($p > 0,05$).

Общий показатель ЭГЗ в основной группе составил 94,5%, в группе контроля — 26,9%, выявлено статистическое различие ($p < 0,05$). Среди ЭГЗ в 1-й группе лидировала ГБ I и II степени без поражения органов-мишеней в 92 ($39,2 \pm 3,2\%$) случаях. По данным литературы, патологическое повышение АД до 140/90 мм рт. ст. и выше обнаруживают во время рутинного измерения у 7–30% беременных [13]. Во 2-й группе ГБ (только I степени) встречалась в 10 ($4,8 \pm 1,5\%$) случаях, статистические различия между группами значимы ($p < 0,05$). Частота ГБ составила в подгруппе 1А 11,9%, 1В — 13,2%, разница статистически значима в сравнении с показателями 2-й группы ($p < 0,05$). Второе место в структуре ЭГЗ заняли заболевания мочевыделительной системы (ЗМВС), включая хронический пиелонефрит, цистит и мочекаменную болезнь. Эти заболевания преобладали в 1-й группе — 59 ($25,1 \pm 2,8\%$) случаев в сравнении со 2-й группой — 14 ($6,7 \pm 1,7\%$) случаев, различия достоверны ($p < 0,05$). В подгруппах статистические различия отмечены между подгруппами 1А — $3,8 \pm 1,3\%$ и 1С — $8,9 \pm 1,9$ ($p < 0,05$).

Большинство пациенток с варикозным расширением вен (ВРВ) нижних конечностей выявлено в 1-й группе — 57 ($24,3 \pm 2,8\%$) случаев, то есть каждая 4-я пациентка имела ВРВ, в сравнении с контрольной группой — 11 ($5,3 \pm 1,6\%$), различия статистически значимы ($p < 0,05$). В составе 1-й группы ВРВ преобладало в подгруппах 1А ($8,9 \pm 1,9\%$) и 1В ($7,7 \pm 1,7\%$), отличий с группой контроля не отмечено ($p > 0,05$). Между подгруппой 1А и подгруппами 1С ($3,4 \pm 1,9\%$) и 1D ($4,3 \pm 1,3\%$) имелись достоверные различия по частоте ВРВ нижних конечностей ($p < 0,05$).

В контрольной группе НФЩЖ отмечены у 21 ($10,1 \pm 2,1\%$) женщины, что достоверно выше, чем в 1-й группе — у 14 ($6,0 \pm 1,5\%$) ($p < 0,05$). Между подгруппами 1-й группы статистических различий не выявлено ($p > 0,05$).

Частота гинекологических заболеваний (ГЗ) в 1-й группе высокого перинатального риска отмечена у 210 ($89,4 \pm 2,1\%$) пациенток, во 2-й группе — у 24 ($13,9 \pm 2,4\%$), разница статистически достоверна ($p < 0,001$). В структуре ГЗ по данным анамнеза преобладали опухоли яичников (ОЯ), в том числе опухолевидные образования яичников — 63%, истинные опухоли — 37%. Хирургическое лечение проведено до наступления беременности и верифицировано доку-

ментально. В 1-й группе ОЯ указаны в 61 ($26,0 \pm 2,9\%$) случае, в контрольной — в 7 ($3,4 \pm 1,3\%$), что явилось статистически значимым ($p < 0,05$). Достоверные различия показателей отмечены между 2-й группой и подгруппами 1А ($9,8 \pm 1,9\%$) и 1В ($8,5 \pm 1,8\%$) ($p < 0,05$). Миома матки (ММ) диагностирована в прегравидарном периоде и сохранялась с наступлением беременности, размеры миоматозных узлов составляли не более 3–4 см, с благоприятным расположением в стенке матки. В 1-й группе ММ диагностирована у 51 ($21,7 \pm 2,7\%$) пациентки, в контрольной — у 2 ($1,0 \pm 0,7\%$) ($p < 0,01$). В подгруппах соответственно: 1А — $11,9 \pm 2,1\%$, 1В — $6,4 \pm 1,6\%$, отмечено достоверное различие с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Во 2-й группе НМЦ в анамнезе отмечены у 2 ($1,0 \pm 0,7\%$) женщин, в 1-й группе нарушения имелись у 31 ($13,2 \pm 2,2\%$) пациентки, с достоверными различиями показателей ($p < 0,05$). Между контрольной группой и подгруппами 1В ($3,8 \pm 1,3\%$) и 1D ($5,1 \pm 1,4\%$) также выявлены достоверные различия ($p < 0,05$).

Оценка паритета родов показала, что число первобеременных в 1-й группе составило 71 ($30,2 \pm 2,3\%$), во 2-й группе — 68 ($32,7 \pm 3,1\%$), без достоверных различий ($p > 0,05$). Заслуживает внимания группа первородящих женщин, имеющих в анамнезе беременности, число которых в 1-й группе составило 69 ($29,4 \pm 3,0\%$), во 2-й — 36 ($17,3 \pm 2,5\%$), имелись значимые различия ($p < 0,05$). Повторнородящие в обеих группах составили: в 1-й группе — 95 ($40,4 \pm 3,2\%$) и во 2-й — 104 ($50,0 \pm 3,3\%$) соответственно, имелись достоверные различия, указывающие на снижение перинатального риска у женщин, имеющих только роды в анамнезе ($p < 0,05$).

Оценка репродуктивного анамнеза у 148 (63,0%) первородящих повторнобеременных 1-й группы и 104 (50%) — 2-й группы показала, что в основной группе было 55 ($37,2 \pm 4,0\%$) пациенток с самопроизвольными абортами в анамнезе, во 2-й группе — 24 ($23,1 \pm 4,1\%$), различия статистически значимы ($p < 0,05$). Высокая частота самопроизвольных абортот отмечена в подгруппах 1В, 1С и 1D основной группы (35,0–53,3%), различия в сравнении с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$). Искусственное прерывание беременности (ИПБ) в анамнезе у первородящих достоверно чаще встречалось в подгруппе 1А — $23,7 \pm 3,5\%$, чем в контрольной — $11,5 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$).

Репродуктивный анамнез у 87 (37,0%) повторнородящих 1-й группы и у 104 (50%) — 2-й группы показал, что самопроизвольных абортот в анамнезе у пациенток 1-й группы было 20 ($23,0 \pm 4,5\%$), во 2-й группе — 18 ($17,3 \pm 3,7\%$), различия не выявлены ($p > 0,05$). Число ИПБ преобладало в 1-й группе — 17 ($19,5 \pm 4,3\%$) случаев, во 2-й — 10 ($9,6 \pm 2,9\%$), выявлено достоверное различие между группами ($p < 0,05$).

При оценке акушерского анамнеза по структуре родов у повторнородящих пациенток выявлено, что своевременные роды во 2-й группе преобладали и составили 176 ($84,6 \pm 2,5\%$), в 1-й группе — 135 ($57,5 \pm 3,4\%$),

различия достоверны ($p < 0,001$). Следует отметить, что запоздалые роды в анамнезе у пациенток 1-й группы отмечены только в подгруппе 1А с высоким риском ХА — 8 ($3,4 \pm 1,2\%$) случаев, без достоверных различий с контролем ($p > 0,05$). ПР в анамнезе преобладали в группе женщин с высоким пренатальным риском — 92 ($39,2 \pm 3,4\%$) случая, в контрольной группе — 21 ($10,1 \pm 2,1\%$) случай, имелись достоверные различия ($p < 0,001$). Различий между подгруппами (1А — 6,0%, 1В — 13,2%, 1С — 8,1%, 1D — 11,9%) и группой контроля не выявлено ($p > 0,05$).

Показатели биохимического скрининга в I триместре беременности оценивали по медиане — МоМ (референтные показатели 0,5–2,0 МоМ). Наличие носовой кости у плода определено у всех пациенток в 1-й и 2-й группах. В подгруппе 1А «высокого» риска по ХА ($n = 69$) для исключения хромосомных болезней у 54 женщин использовались инвазивные методы (биопсия ворсин хориона, амниоцентез) и в 15 случаях неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). В основной группе с высоким риском пренатального скрининга уровень β -ХГЧ составил $1,3 \pm 0,6$ МоМ, во 2-й группе — $1,2 \pm 0,2$ МоМ и был снижен по сравнению с основной группой (различия недостоверны, $p > 0,05$). Уровень РАРР-А в 1-й группе составил $1,1 \pm 0,2$ МоМ (1А — $0,3 \pm 0,2$ МоМ, 1В — $1,2 \pm 0,3$ МоМ, 1С — $0,9 \pm 0,2$ МоМ, 1D — $1,2 \pm 0,2$ МоМ; во 2-й группе — $1,2 \pm 0,2$ МоМ, различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Отмечено снижение МоМ для РАРР-А в подгруппе 1А в сравнении с группой контроля, различия были статистически значимы ($p < 0,05$).

В группе контроля средний размер ТВП составил $1,7 \pm 0,4$ мм, во 2-й группе — $3,2 \pm 0,4$ мм, различие статистически значимо ($p < 0,05$). Статистических различий между подгруппами не отмечено (1А — $3,3 \pm 0,2$ мм, 1В — $2,8 \pm 0,3$ мм, 1С — $2,9 \pm 0,2$ мм, 1D — $3,1 \pm 0,1$ мм) ($p > 0,05$).

В I триместре беременности (до 13 нед 6 дней) выявлено, что угрожающий самопроизвольный выкидыш (УСВ) явился ведущим осложнением в 1-й группе, частота его составила 67 ($28,5 \pm 2,9\%$) случаев, в группе контроля — 8 ($3,9 \pm 1,3\%$), различия достоверны ($p < 0,05$). В подгруппе 1D ($11,9 \pm 4,4\%$) частота УСВ в сравнении с показателем контрольной группы оказалась статистически значимо выше ($p < 0,05$). Кровотечение чаще встречалось у пациенток 1-й группы — $29,4 \pm 3,0\%$, в сравнении с контрольной — $1,0 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Отмечены достоверные различия между подгруппой 1А с высоким риском ХА ($3,8 \pm 2,3\%$) и подгруппами 1В, 1С и 1D (соответственно $10,2 \pm 3,7\%$, $8,1 \pm 3,9\%$ и $7,2 \pm 3,5\%$ случаев) ($p < 0,05$) (см. табл.).

Ранний токсикоз беременных в виде рвоты в 1-й группе диагностирован в $5,5 \pm 1,5\%$ случаев, во 2-й группе — в $4,3 \pm 1,4\%$, без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). Железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести в 1-й группе диагностирована у 33 ($14,0 \pm 2,3\%$) женщин, во 2-й группе — у 6

Частота осложнений беременности в I триместре при высоких рисках пренатального скрининга ($M \pm \sigma$), %

Осложнение	1-я группа, подгруппы					2-я группа (n = 208)
	1A (n = 69)	1B (n = 66)	1C (n = 48)	1D (n = 52)	Всего, 1-я группа (n = 235)	
Угрожающий выкидыш	5,1 ± 2,7	5,1 ± 2,7	6,4 ± 3,5	11,9 ± 4,4**	28,5 ± 2,9*	3,9 ± 1,3
Кровотечение в ранние сроки	3,8 ± 2,3**	10,2 ± 3,7**	8,1 ± 3,9**	7,2 ± 3,5**	29,4 ± 3,0*	1,0 ± 0,7
Токсикоз 1-й половины (рвота беременных)	2,1 ± 1,7	1,7 ± 1,5	1,3 ± 1,6	0,4 ± 0,9	5,5 ± 1,5	4,3 ± 1,4

Примечание. * — различия между данными 1-й и 2-й групп статистически значимы ($p < 0,05$); ** — различия между данными подгрупп 1-й группы и данными 2-й группы статистически значимы ($p < 0,05$).

(2,9 ± 1,2%) женщин, различия статистически значимы ($p < 0,05$). После консультации гематолога всем пациенткам назначены препараты железа.

Медикаментозное лечение возникших осложнений в I триместре беременности проводилось у 164 (69,8 ± 2,9%) пациенток 1-й группы и 58 (27,9 ± 3,1%) женщин группы контроля, между ними выявлены статистические различия ($p < 0,05$). Препараты прогестерона при УСВ применялись с 6–8 недель беременности у 83 (35,3 ± 3,1%) пациенток 1-й группы и у 32 (15,4 ± 2,5%) пациенток 2-й группы, разница статистически значима ($p < 0,05$). С 10 недель беременности применялся магния сульфат (с седативной целью) в виде внутривенных инфузий. Статистически значимых различий по этому показателю между группами не отмечалось ($p > 0,05$). В ранний период беременности все пациентки с профилактической целью принимали фолиевую кислоту и калия йодид, регламентированные Приказом МЗ РФ № 572н [25].

Заключение

Высокий риск пренатальных осложнений (ХА, ПЭ, ЗРП, ПР), выявленный при первом ПС и рассчитанный по программе Astraia, чаще наблюдался у женщин, имеющих в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности материнские факторы, влияющие на показатели уровня риска. Идентификация не распознанного ранее заболевания или материнских факторов риска является важной задачей акушеров-гинекологов и основанием для проведения на прегравидарном этапе более тщательного обследования с целью окончательного подтверждения или исключения патологического процесса и снижения риска гестационных осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Cuckle H., Platt L.D., Thornburg L.L., Bromley B., Fuchs K., Abuhamad A. et al. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;45(2):199-204. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.13390>
- Sung K.U., Roh J.A., Eoh K.J., Kim E.H. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia

- and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(2):154-62. doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.154>
- Livrinova V., Petrov I., Samardziski I., Jovanovska V., Boshku A.A., Todorovska I. et al. Clinical importance of low level of PAPP-A in first trimester of pregnancy - an obstetrical dilemma in chromosomally normal fetus. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019;7(9):1475-9. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.384>
- O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>
- Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. Geneva: World Health Organization (WHO); 2013.
- Dean S.V., Imam A.M., Lassi Z.S., Bhutta Z.A. Importance of intervening in the preconception period to impact pregnancy outcomes. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013;74:63-73. doi: <https://doi.org/10.1159/000348402>
- Dean S.V., Lassi Z.S., Imam A.M., Bhutta Z.A. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod. Health.* 2014; 11(Suppl. 3):S1. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S1>
- Айламазьян А.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., ред. *Акушерство: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. М.: StatusPraesens; 2011.
- Usta I.M., Zoorob D., Abu-Musa A., Naassan G., Nassar A.H. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008;87(2):178-83. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340701803282>
- Ciancimino L., Laganà A.S., Chiofalo B., Granese R., Grasso R., Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;290(6):1109-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3367-5>
- Langley S. A nutrition screening form for female infertility patients. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2014;75(4):195-201. doi: <https://doi.org/10.3148/cjdp-2014-024>
- Комитет экспертов Российского кардиологического общества. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Российские рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4 Прил. 1):4-40.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения. *Рус. мед. журн. Мать и дитя*. 2020;1:44-50.
- Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. *Акуш. и гин.* 2016;7:99-104. doi: <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.99-104>
- Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012;(4):4-10.
- Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10):1081-25. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
- Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting

- psychological health. *Reprod. Health*. 2014; 11 (Suppl 3): S3-S5. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S5>
19. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. *Эндокринология: Российские клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
 20. Платонова Н.М. Гипотиреоз и беременность. *Поликлиника*. 2014;2:1-5.
 21. Farkash E., Weintraub A.Y., Sergienko R., Wiznitzer A., Zlotnik A., Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;162(1):24-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.024>
 22. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyszko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch. Med. Sci.* 2015;11(1):67-77. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39202>
 23. Christiansen O.B. *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment*. New-York: CRC Press by Taylor & Francis Group; 2014:1-16.
 24. О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка: Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 № 600. М.; 2013.
 25. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н. М.; 2012.
- ## REFERENCES
1. Cuckle H., Platt L.D., Thornburg L.L., Bromley B., Fuchs K., Abuhamad A. et al. Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;45(2):199-204. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.13390>
 2. Sung K.U., Roh J.A., Eoh K.J., Kim E.H. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(2):154-62. doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.154>
 3. Livrinova V., Petrov I., Samardziski I., Jovanovska V., Boshku A.A., Todorovska I. et al. Clinical importance of low level of PAPP-A in first trimester of pregnancy - an obstetrical dilemma in chromosomally normal fetus. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2019;7(9):1475-9. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.384>
 4. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A., Akolekar R., Wright A., Poon L.C., Nicolaides K.H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>
 5. *Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health*. Geneva: World Health Organization (WHO); 2013.
 6. Dean S.V., Imam A.M., Lassi Z.S., Bhutta Z.A. Importance of intervening in the preconception period to impact pregnancy outcomes. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013;74:63-73. doi: <https://doi.org/10.1159/000348402>
 7. Dean S.V., Lassi Z.S., Imam A.M., Bhutta Z.A. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod. Health*. 2014; 11(Suppl. 3):S1. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S1>
 8. Aylamazyan A.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'yeva G.M., eds. *Obstetrics: National guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.).
 9. Radzinskiy V.E. *Obstetric aggression. [Akusherskaya agressiya]*. Moscow: StatusPraesens; 2011. (In Russ.).
 10. Usta I.M., Zoorob D., Abu-Musa A., Naassan G., Nassar A.H. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008;87(2):178-83. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340701803282>
 11. Ciancimino L., Laganà A.S., Chiofalo B., Granese R., Grasso R., Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;290(6):1109-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3367-5>
 12. Langley S. A nutrition screening form for female infertility patients. *Can. J. Diet. Pract. Res.* 2014;75(4):195-201. doi: <https://doi.org/10.3148/cjdpr-2014-024>
 13. Committee of experts of the Russian Cardiological Society. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy: Russian recommendations. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2013;(4s1):4-40. (In Russ.).
 14. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Iron deficiency anemia in women: solutions to the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya*. 2020;3(1):44-50. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50>
 15. Stuklov N.I. Iron-deficiency anemia in the practice of a gynecologist. Algorithms for diagnosis, prevention, and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;7:99-104. (In Russ.) doi: <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.99-104>
 16. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes Mellitus*. 2012;(4):4-10. (In Russ.).
 17. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R., et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-25. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
 18. Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod. Health*. 2014;11(Suppl 3):S3-S5. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S5>
 19. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., eds. *Endocrinology: Russian clinical recommendations. [Endokrinologiya: Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
 20. Platonova N.M. Hypothyroidism and pregnancy. *Poliklinika*. 2014; 2:1-5. (In Russ.).
 21. Farkash E., Weintraub A.Y., Sergienko R., Wiznitzer A., Zlotnik A., Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012;162(1):24-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.024>
 22. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyszko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch. Med. Sci.* 2015;11(1):67-77. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39202>
 23. Christiansen O.B. *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment*. New-York: CRC Press by Taylor & Francis Group; 2014:1-16.
 24. *About improvement of the organization of prenatal (prenatal) diagnostics of disorders of development of the fetus/child: Order of the Department of health of Moscow of 14.06.2013 No. 600. [O sovershenstvovanii organizatsii prenatal'noy (dorodovoy) diagnostiki narusheniy razvitiya ploda/rebenka: Prikaz Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy ot 14.06.2013 № 600]*. Moscow; 2013. (In Russ.).
 25. *About the approval of the Order of rendering medical care in the profile "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)": Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 No. 572n. [Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy)"]*: Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 1 noyabrya 2012 g. № 572n]. Moscow: 2012 (In Russ.).

Поступила 15.06.2020
Принята к печати 29.07.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Самчук Петр Михайлович, д.м.н., профессор [Petr M. Samchuk, MD, PhD, DSc, Professor]; адрес: 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8; [address: 8, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119048]; e-mail: dr_samchuk@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-89-8922>

Азоева Эвелина Лазаревна [Evelina L. Azoyeva]; e-mail: ewelina.azoeva@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-2423>

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор [Anatoliy I. Ishchenko, MD, PhD, DSc, Professor]; e-mail: 7205502@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Дергачева И.А., Половинкина Е.Н., Сафони́на М.С.
ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ЖЕНЩИН
С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Озолина Людмила Анатольевна, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва; e-mail: ozolina@yandex.ru

В последние годы появились сообщения о роли недостаточности витамина D в развитии воспалительных процессов различной локализации, связанных с длительной персистенцией инфекционных агентов, и её влиянии на реализацию иммунного ответа.

Цель исследования — оценить обеспеченность витамином D беременных с невынашиванием и урогенитальной инфекцией для совершенствования прогнозирования и профилактики акушерских осложнений. **Материал и методы.** Обследовано 106 беременных в I–II триместрах гестации: 76 беременных с невынашиванием (основная группа) и 30 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа). У всех пациенток исследовали уровень витамина D в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, провели диагностику урогенитальной инфекции и определение показателей иммунитета — уровня цитокинов в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. По результатам проведённого исследования выявлено, что уровень витамина D в крови ниже 20 нг/мл достоверно чаще сопровождается невынашиванием беременности. Корреляционный анализ также подтвердил наличие зависимости между выработкой цитокинов и уровнем витамина D в крови беременных.

Заключение. Нормализация уровня витамина D в сыворотке крови может способствовать снижению риска невынашивания беременности.

Ключевые слова: цитокиновый статус; невынашивание беременности; урогенитальная инфекция; витамин D.

Для цитирования: Савченко Т.Н., Озолина Л.А., Дергачева И.А., Половинкина Е.Н., Сафони́на М.С. Цитокиновый статус и обеспеченность витамином D женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2020;7(3):153–157. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-153-157>

Savchenko T.N., Ozolina L.A., Dergacheva I.A., Polovinkina E.N., Safonina M.S.

CYTOKINE STATUS AND AVAILABILITY OF VITAMIN D IN WOMEN WITH MISCARRIAGE OF INFECTIOUS GENESIS

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

In recent years, there have been reports of the role of vitamin D deficiency in the development of inflammatory processes of various localization associated with the prolonged persistence of infectious agents and its effect on the implementation of the immune response.

The objective — to assess the condition of cytokine status and the availability of vitamin D in pregnant women with miscarriage and urogenital infection to improve prognostications and prevention of complications in obstetrics.

Material and methods. We examined 106 pregnant women in the I–II trimester of pregnancy: 76 pregnant women with miscarriage (the main group) and 30 women with a physiological pregnancy progression (the control group) with the determination of their serum vitamin D level by high-performance liquid chromatography (HPLC), diagnostics of urogenital infection and immunity indicators with the determination of serum cytokines.

Results and discussion. According to the results of the study, it was found that the level of vitamin D in the blood below 20 ng/ml is more often accompanied by miscarriage. Correlation analysis confirmed the presence of a relationship between cytokine production and the level of vitamin D in the blood of pregnant women.

Conclusion. Normalization of vitamin D levels in the blood can help to reduce the risk of miscarriage.

Keywords: cytokine status; miscarriage; urogenital infections; vitamin D.

For citation: Savchenko T.N., Ozolina L.A., Dergacheva I.A., Polovinkina E.N., Safonina M.S. Cytokine status and availability of vitamin D in women with miscarriage of infectious genesis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):153–157. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-153-157>

For correspondence: Lyudmila A. Ozolina, MD, Ph.D., DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117007, Moscow, Russian Federation; e-mail: ozolina@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Savchenko T.N., <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>, SPIN-code: 3157-3682

Ozolina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>, SPIN-code: 9407-9014

Dergacheva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-3049-6954>

Polovinkina E.N., <https://orcid.org/0000-0002-0686-2790>

Safonina M.S., <https://orcid.org/0000-0003-4252-4024>

Невынашивание беременности — актуальная проблема акушерства и гинекологии, так как оно отрицательно влияет на репродуктивный потенциал России. Причины невынашивания беременности многочисленны и разнообразны. В последние годы ведутся работы по поиску и определению значимых факторов прогноза неблагоприятного течения беременности. Одними из наиболее актуальных направлений в изучении причин и патогенеза невынашивания беременности являются исследования в области иммунопатологии во время беременности. Известно, что урогенитальные инфекции — одни из главных факторов риска нарушения физиологического течения гестации, повышающие вероятность развития преждевременных родов. Установлено, что персистенция инфекции у матери зависит от состояния её иммунитета. Из этого следует, что оценка иммунологического статуса беременной с урогенитальной инфекцией является неотъемлемой частью ведения этой группы пациенток [1].

В настоящее время одним из направлений исследований в акушерстве стало изучение влияния витамина D и его дефицита на течение и дальнейшие исходы беременности [2, 3]. Проводимые за последние годы исследования структуры витамина D установили новые его свойства, которые связаны прежде всего с наличием рецептора к активному метаболиту витамина D во всех органах и тканях, в том числе в иммунокомпетентных клетках [4–6]. Повышенный интерес к витамину D как к гормону, влияющему на иммунитет, у акушеров-гинекологов обусловлен в основном тем, что большинство населения России, в том числе и беременные женщины, обеспечены витамином D на уровне менее 30 нг/мл, то есть ниже нормы [2, 3].

Цель исследования — оценить обеспеченность витамином D беременных с невынашиванием и урогенитальной инфекцией для совершенствования прогнозирования и профилактики акушерских осложнений.

Материал и методы

Для осуществления поставленной цели нами проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 106 беременных в I–II триместрах гестации: 76 беременных с невынашиванием (основная группа) и 30 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа). У всех пациенток определили уровень витамина D в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Оценка полученных результатов проводили в соответствии с критериями обеспеченности витамином D, установленным ВОЗ в 2015 г., и Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, 2016 г. Минимально допустимое нормальное значение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ (холекальциферола) в сыворотке крови — 30 нг/мл [7]. Кроме того, всех беременных обследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие урогенитальной инфекции в отделяемом половых органов, а также всем пациенткам проведено исследо-

вание показателей иммунитета с определением уровня некоторых цитокинов в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

Проведённое исследование показало низкий уровень витамина D у 101 (95,3% случаев) пациентки (рис. 1), когда уровень активного метаболита витамина D — $25(\text{OH})\text{D}_3$ (холекальциферола) был ниже 30 нг/мл и соответствовал критерию «недостаточность витамина D» (20–29,9 нг/мл) или «дефицит витамина D» (< 20 нг/мл), согласно принятым международным и российским критериям [2]. Дефицит витамина D выявлен только у пациенток с невынашиванием в I–II триместрах гестации. У беременных контрольной группы с физиологическим течением беременности уровень витамина D соответствовал критериям «норма» у 5 пациенток или «недостаточность витамина D» — у 25 беременных, а среднее значение уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в этой группе пациенток было достоверно выше, чем у беременных основной группы с признаками невынашивания беременности ($p < 0,001$). При дополнительном сборе анамнеза оказалось, что пациентки с нормальным уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$, соответствующим более 30 нг/мл, принимали препарат, содержащий витамин D, в течение 1–2 мес до проведения исследования. Выбор данного препарата беременные объясняли собственным желанием пролактировать гиповитаминоз по витамину D, который мог впоследствии привести к рахиту у ребёнка, так как беременность у них проходила в осенне-зимний период года, о чём пишут в медицинской литературе [8]. Учитывая выявленные обстоятельства, эти пациентки были исключены из дальнейшего анализа.

Накопленные за последние годы научные факты о мультимодальных свойствах витамина D, в том числе способности его влиять на иммунную систему, снижая риск бактериальной или вирусной инфекции, дают основание для более детального изучения этих механизмов и оценки обеспеченности беременных витамином D в популяции, а также участия витамина D в формировании иммунитета при беременности [2, 3, 6].

В зависимости от уровня витамина D беременные с невынашиванием (основная группа) были разделены на две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 46 беременных с дефицитом витамина D по результатам анализа крови, так как уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ у них был ниже 20 нг/мл;



Рис. 1. Уровень витамина D у обследованных беременных, %.

Таблица 1

Обеспеченность витамином D по содержанию в крови 25(OH)D₃ у обследованных беременных

Уровень 25(ОН)D ₃ в сыворотке крови беременных, статистические параметры	Группы обследованных (n = 101)			Парные сравнения, p
	основная группа		контрольная группа (n = 25)	
	1-я подгруппа (дефицит витамина D), n = 46	2-я подгруппа (недостаточность вита- мина D), n = 30		
Mean (SD)	14,5 (3,5)	22,4 (2,5)	24,8 (2,2)	p _{1-2 гр} < 0,0001
Me	14,6	21,6	24,7	p _{контр-1гр} < 0,0001
[Q ₁ –Q ₃]	[11,3–17,8]	[21,0–23,5]	[23,3–25,7]	p _{контр-2гр} = 0,000016
min; max	7,4; 19,8	20,0; 29,6	21,5; 29,2	

во 2-ю подгруппу включили 30 беременных с недостаточным уровнем витамина D по результатам анализа крови, уровень 25(OH)D₃ у них был выше 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, средний уровень 25(OH)D₃ в крови у пациенток 1-й подгруппы соответствовал $14,5 \pm 0,5$ нг/мл, что было достоверно ниже среднего уровня витамина D у беременных 2-й подгруппы, у которых он составлял $22,4 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,05$). При этом средний уровень витамина D в крови у беременных контрольной группы соответствовал $24,8 \pm 0,5$ нг/мл, то есть был достоверно выше среднего уровня витамина D в крови беременных обеих подгрупп основной группы ($p < 0,05$).

Нами проведено также исследование инфекционной нагрузки (обсеменённости различными инфекционными агентами) у обследованных беременных, которое показало, что у беременных с дефицитом витамина D (< 20 нг/мл) наличие инфекционного агента наблюдалось в 1,2 раза чаще, чем у пациенток с недостаточностью витамина D (< 30 нг/мл), и в 2,8 раза чаще, чем у женщин контрольной группы с физиологическим течением беременности (OR = 2,78; 95% ДИ 1,65–4,69;

$p < 0,05$). Следует отметить, что в большинстве случаев у пациенток с невынашиванием беременности инфицирование связано с наличием смешанной бактериально-вирусной инфекции. С целью выявления связи инфекционно-воспалительного процесса с уровнем витамина D у беременных с невынашиванием беременности, мы изучили особенности специфического иммунитета путём определения уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных и их корреляции с уровнем витамина D (табл. 2). Полученные результаты по уровню цитокинов в сыворотке крови беременных 1-й и 2-й подгрупп в основной группе достоверно не различались. Однако показатели уровней противовоспалительных цитокинов у пациенток 2-й подгруппы (с недостаточностью витамина D в крови) были статистически значимо выше таковых у беременных 1-й подгруппы (с дефицитом витамина D). Проведённый нами корреляционный анализ между уровнем витамина D и цитокинами в сыворотке крови беременных 1-й и 2-й подгрупп показал обратную связь уровня витамина D с уровнем провоспалительного цитокина — интерлейкина IL-8 ($R_s = -0,54$; $p < 0,05$) и прямую связь с уровнем противовоспали-

Таблица 2

Значения уровней цитокинов в сыворотке крови у обследованных беременных

Уровень цитокинов в сыворотке крови беременных, статистические параметры	Основная группа обследованных		Парные сравнения, p
	1-я подгруппа (дефицит витамина D), n = 46	2-я подгруппа (недостаточность витамина D), n = 30	
Интерферон-γ (INFγ), Mean (SD)	63,7 (20,4)	97,4 (64,1)	U = 81,5;
Me [Q ₁ –Q ₃]	59,2 [50,1–73,6]	72,7 [55,8–130,8]	$p_{I-lep} = 0,133$
min; max	29,6; 109,3	32,9; 277,9	
Интерлейкин-8 (IL-8), Mean (SD)	836,4 (739,3)	559,3 (499,5)	t-test = 1
Me [Q ₁ –Q ₃]	695,0 [194,6–1297,5]	531,0 [125,3–957,2]	$p_{I-lep} = 0,244$
min; max	0; 2031,2	0; 1654,8	
Интерлейкин-10 (IL-10), Mean (SD)	67,8 (33,0)	70,1 (61,1)	t-test = 0,132;
Me [Q ₁ –Q ₃]	73,0 [38,4–83,4]	62,6 [25,1–91,0]	$p_{I-lep} = 0,896$
min; max	26,0; 134,1	0,24; 233,5	
Интерлейкин-4 (IL-4), Mean (SD)	16,2 (7,5)	19,8 (15,6)	U = 118,0;
Me [Q ₁ –Q ₃]	13,6 [11,7–16,3]	14,2 [11,3–19,3]	$p_{I-lep} = 0,952$
min; max	10,9; 35,9	10,3; 66,9	
Трансформирующий фактор роста-β ₁ (TGF-β ₁), Mean (SD)	7514 (4974,1)	7999,6 (4441,5)	U = 163,0;
Me [Q ₁ –Q ₃]	5966,7 [3608,1–10040,8]	7172,9 [4284,6–9771,5]	$p_{I-lep} = 0,398$
min; max	2223,4; 20202,2	3780,69; 20202,2	

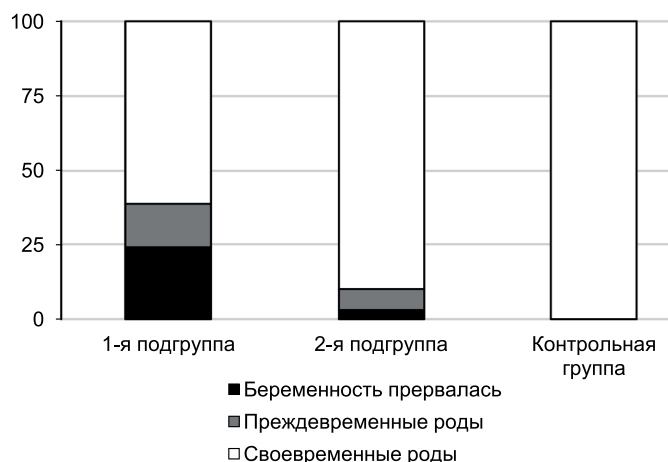


Рис. 2. Исходы беременностей у обследованных пациенток основной и контрольной групп, %.

тельного цитокина — трансформирующего фактора роста- β_1 — TGF- β_1 ($R_s = 0,7$; $p < 0,05$) в крови. По данным литературы известно, что цитокин TGF- β_1 оказывает иммуносупрессивное действие, препятствующее иммунному отторжению эмбриона и обеспечивающее дифференцировку трофобласта, а также противовоспалительное действие, подавляя синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8. Установлено, что цитокин TGF- β_1 локализуется в плаценте, децидуальной ткани и плодных оболочках [5, 9].

Все иммунные эффекты витамина D возможны благодаря наличию чувствительных к нему рецепторов во многих клетках органов и тканей организма человека. Есть данные о том, что плацента реагирует на уровень витамина D и продуцирует его, при этом витамин D функционирует как модулятор имплантации, синтеза цитокинов и иммунного ответа на инфекции [1, 2, 9]. Так, активный метаболит витамина D — 1,25(OH) $_2$ D (кальцитриол) влияет на дендритные клетки децидуальной оболочки и макрофаги, которые в свою очередь взаимодействуют с трансплацентарным барьером, стимулируя T-регуляторные клетки. Метаболит 1,25(OH) $_2$ D ингибирует секрецию цитокинов Th $_1$ и повышает секрецию цитокинов Th $_2$. Такая модуляция иммунной системы может предотвратить отторжение имплантированного эмбриона [1, 2, 9].

Проведенный нами корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей между уровнем витамина D и осложнениями течения беременности: снижение уровня витамина D, соответствующее дефициту данного витамина в крови, имело обратную связь с угрозой прерывания беременности и образованием ретрохориальной гематомы ($\tau = 0,29$; $p = 0,001$), частота возникновения которых при этом увеличивалась.

Анализ исходов беременности у обследованных пациенток показал высокую частоту преждевременных родов в группе беременных с дефицитом витамина D ($F = 0,03$; $p < 0,05$), а проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие связи уровня витамина D с исходами беременности. В результате выявлена обрат-

ная связь между уровнем витамина D и частотой преждевременных родов (рис. 2).

Заключение

У подавляющего большинства обследованных беременных выявлено наличие гиповитаминоза D. Однако у женщин с физиологическим течением беременности уровень витамина D соответствовал критерию «недостаточность витамина D» и составил в среднем $24,8 \pm 2,2$ нг/мл. В то же время у пациенток с невынашиванием беременности в I–II триместрах и наличием урогенитальной инфекции уровень витамина D был достоверно ниже ($p < 0,0001$) и в большинстве случаев (61%) соответствовал критерию «дефицит витамина D», так как средний уровень данного витамина у этих пациенток составлял $14,5 \pm 3,5$ нг/мл. Проведенное исследование показало, что патологическое течение беременности чаще отмечается у женщин с дефицитом витамина D ($\chi^2 = 29,9$; $p < 0,01$). У беременных с дефицитом витамина D риск развития прерывания беременности был в 9 раз выше, чем у беременных с недостаточной обеспеченностью витамином D (ОШ 9,11; 95% ДИ: 1,11–74,84; $p < 0,05$). Проведенный анализ показал наличие корреляционной связи между уровнем витамина D и показателями иммунитета. У беременных с невынашиванием беременности и урогенитальной инфекцией выявлена обратная связь между уровнем витамина D в крови и уровнем провоспалительного цитокина IL-8 ($R_s = -0,54$; $p < 0,05$) и прямая связь — с уровнем противовоспалительного цитокина TGF- β ($R_s = 0,7$; $p < 0,05$). Принимая во внимание вышеизложенное, считаем необходимым рекомендовать беременным группы риска по невынашиванию беременности в связи с наличием урогенитальной инфекции помимо поливитаминных препаратов проводить дотацию витамина D $_3$ (холекальциферола) с учётом уровня витамина D в сыворотке крови.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):5-10.
- Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Озолина Л.А. Современный взгляд на влияние витамина D на здоровье женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(2):73-9.
- Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Кузнецова Л.В. *Витамин D и репродуктивное здоровье женщины*. М.: Эко-Вектор; 2017.
- Kovacs C.S. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol. Rev.* 2016;96: 449-547.
- Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-3.
- Mangin M., Sinha R., Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm. Res.* 2014;63(10):803-19.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению

- и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;(4):60-84.
8. Van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A., Murray E., Worsley A., Daly R.M. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients*. 2018;10(5):640. doi:10.3390/nu10050640
9. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S., et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J. Endocrinol.* 2018;236(2):93-103.
4. Kovacs C.S. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol. Rev.* 2016;96:449-547.
5. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-3.
6. Mangin M., Sinha R., Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm. Res.* 2014;63(10):803-19.
7. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii*. 2016;(4):60-84. (In Russ.)
8. Van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A., Murray E., Worsley A., Daly R.M. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients*. 2018;10(5):640. doi:10.3390/nu10050640
9. Ganguly A., Tamblyn J.A., Finn-Sell S., et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J. Endocrinol.* 2018;236(2):93-103.

REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Svitch O.A., Malushenko S.V., Magomedova A.M. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(7):5-10. (In Russ.)
2. Savchenko T.N., Dergacheva I.A., Ozolinya L.A. Modern view on the effect of vitamin D on women's health. *Arkhir akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2019;6(2):73-9. (In Russ.)
3. Zazerskaya I.E., Dorofeykov V.V., Kuznetsova L.V. *Vitamin D and women's reproductive health. [Vitamin D i reproduktivnoye zdorov'ye zhenshchiny]*. Moscow: Eko-Vektor; 2017. (In Russ.)

Поступила 02.04.2020
Принята к печати 16.04.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tat'yana N. Savchenko, MD, PhD, Professor], адрес: 117997, г. Москва, Россия [address: 117997, Moscow, Russian Federation]; e-mail: 12111944t@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>, SPIN-код: 3157-3682

Озолина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ozolinya, MD, PhD, Professor]; e-mail: ozolinya@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>, SPIN-код: 9407-9014

Дергачева Ирина Анатольевна [Irina A. Dergacheva]; e-mail: iraignatenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3049-6954>, SPIN-код: 5135-8612

Половинкина Екатерина Николаевна [Ekaterina N. Polovinkina]; e-mail: polowinkinakaterina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0686-2790>, SPIN-код: 2494-9131

Сафоница Марина Сергеевна [Marina S. Safonina]; e-mail: marixie.s@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4252-4024>, SPIN-код: 2997-4580

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Филипенкова Т.Е.¹, Щербакова Л.Н.^{1,2}, Балацкий А.В.^{2,3}, Самоходская Л.М.²,
Алексеевкова М.В.^{1,2}, Панина О.Б.^{1,2}

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

¹ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы», 117152, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, 121552, Россия

Для корреспонденции: Филипенкова Татьяна Евгеньевна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ», 117152, г. Москва, e-mail: arvensa@list.ru

Цель исследования — оценка ассоциации полиморфизма генов матричной металлопротеиназы 2 (MMP2), MMP3, MMP9, урокиназного активатора плазминогена (PLAU) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) с возникновением бесплодия.

Материал и методы. Обследованы 84 женщины, планирующие беременность. У 47 из них через полгода беременность не наступила (1-я группа), у 37 беременность наступила и продолжалась более 22 нед (2-я группа). У всех пациенток проводили анализ наличия однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs2285052 и rs243865 гена MMP2, rs3025058 гена MMP3, rs17576 и rs3918242 гена MMP9, rs4065 и rs2227564 гена PLAU, rs1800469 гена TGF- $\beta 1$. Статистический анализ генетических ассоциаций выполняли с использованием программы SNPStats.

Результаты. Пациентки с наличием аллели А rs2285052 и аллели Т rs243865 гена MMP2 имели повышенный риск бесплодия (для rs2285052 в группе пациенток без наступления беременности частота генотипов СС 27,7%, АС 51,1%, АА 21,3%; в группе беременных — СС 54%, АС 40,5%, АА 5,4%; для rs243865 в группе пациенток без наступления беременности частота генотипов СС 57,5%, СТ 40,4%, ТТ 2,1%; в группе беременных — СС 81,1%, СТ 18,9%, ТТ 0%). При лог-аддитивном варианте наследования ОШ (95% ДИ) составило 0,38 (0,19–0,77) ($p = 0,0043$) для rs2285052 и 0,32 (0,12–0,84) ($p = 0,015$) для rs243865.

Не выявлено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения по частоте аллелей rs3025058 гена MMP3, rs17576 и rs3918242 гена MMP9, rs4065 и rs2227564 гена PLAU, rs1800469 гена TGF- $\beta 1$.

Заключение. В исследуемой выборке пациенток с риском бесплодия были ассоциированы SNP rs2285052 и rs243865 гена MMP2: наличие аллели А rs2285052 и аллели Т rs243865 гена MMP2 связано с повышенным риском бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие; однонуклеотидный аллельный полиморфизм; матричная металлопротеиназа; урокиназный активатор плазминогена; трансформирующий фактор роста $\beta 1$.

Для цитирования: Филипенкова Т.Е., Щербакова Л.Н., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Алексеевкова М.В., Панина О.Б. Полиморфизм генов, влияющих на ремоделирование соединительной ткани, у пациенток с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирёва.* 2020;7(3):158–164. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-158-164>

Filipenkova T.E.¹, Shcherbakova L.N.^{1,2}, Balatskiy A.V.^{2,3}, Samokhodskaya L.M.²,
Alekseyenkova M.V.^{1,2}, Panina O.B.^{1,2}

POLYMORPHISM OF GENES AFFECTING REMODELING OF CONNECTIVE TISSUE, IN PATIENTS WITH INFERTILITY

¹Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow Department of Health, 117152, Moscow, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation;

³National Medical Research Center of Cardiology, 121552, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the association of gene polymorphism of matrix metalloproteinase 2 (MMP2), MMP3, MMP9, urokinase plasminogen activator (PLAU) and transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) with the occurrence of infertility.

Material and methods. 84 women planning pregnancy were examined. Of these, 47 did not become pregnant in six months (the first group), 37 had a pregnancy, and lasted more than 22 weeks (second group). The single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene, rs3025058 of the MMP3 gene, rs17576 and rs3918242 of the MMP9 gene, rs4065 and rs2227564 of the PLAU gene, rs1800469 of the TGF gene were analyzed in all patients. Statistical analysis of genetic associations was carried out using the SNPStats program.

Results. Patients with the A allele rs2285052 and the T allele rs243865 of the MMP2 gene had an increased risk of infertility (for rs2285052 in the group of patients without pregnancy, CC 27.7%, AC 51.1%, AA 21.3%; in the pregnant group CC 54%, AC 40.5%, AA 5.4%; for rs243865 in the group of patients without pregnancy CC 57.5%, CT 40.4%, TT 2.1%; in the pregnant group CC 81.1%, CT 18.9%, TT 0%). With the log-additive variant of inheritance, the OR (95% CI) was 0.38 (0.19–0.77) ($p = 0.0043$) for rs2285052 and 0.32 (0.12–0.84) ($p = 0.015$) for rs243865.

No statistically significant differences were found between the main group and the comparison group in allele frequencies rs3025058 of the MMP3 gene, rs17576 and rs3918242 of the MMP9 gene, rs4065 and rs2227564 of the PLAU gene, rs1800469 of the TGF- $\beta 1$ gene.

Conclusions. In the studied sample of patients SNPs rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene were associated with a risk of infertility: the presence of the A allele rs2285052 and the T allele rs243865 of the MMP2 gene were associated with an increased risk of infertility.

Key words: infertility; single nucleotide allelic polymorphism; matrix metalloproteinase; urokinase plasminogen activator; transforming growth factor $\beta 1$.

For citation: Filipenkova T.E., Shcherbakova L.N., Balatskiy A.V., Samokhodskaya L.M., Alekseyenkova M.V., Panina O.B. Polymorphism of genes affecting remodeling of connective tissue, in patients with infertility. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(3):158–164. (In Russ.) DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-158-164>

For correspondence: Tatiana E. Filipenkova, Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow Department of Health, 117152, Moscow, Russian Federation, e-mail: arvensa@list.ru

Information about authors:

Filipenkova T.E., <https://orcid.org/0000-0003-1443-8671>
Shcherbakova L.N., <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>
Balatskiy A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6694-2231>
Samokhodskaya L.M., <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>
Alekseyenkova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-1910-6940>
Panina O.B., <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgment. The research was carried out within the framework of the state task of the Lomonosov Moscow State University and using equipment purchased under the program of scientific development of the Lomonosov Moscow State University.

Received 22.06.2020

Accepted 23.07.2020

Введение

Бесплодие супружеской пары — огромная медицинская и социальная проблема. К основным причинам женского бесплодия относятся нарушение овуляции, непроходимость маточных труб, наружный генитальный эндометриоз, снижение имплантационной способности эндометрия. Особую сложность для врачей-репродуктологов представляют пациентки с бесплодием неясного генеза, которое встречается примерно у 30% бесплодных пар при стандартном обследовании [1]. Актуальным и перспективным направлением является изучение полиморфизма генов, которые, возможно, определяют бесплодие у этих пациенток. В предыдущих исследованиях показано, что причиной infertility могут быть однонуклеотидные полиморфизмы генов, предрасполагающих к нарушению ангиогенеза, развитию тромбофилии и вызывающих нарушение кровоснабжения эндометрия и процесса имплантации [2].

Зарубежные и отечественные исследования последних лет свидетельствуют о значении в реализации репродуктивной функции у женщин факторов, регулирующих ремоделирование соединительной ткани. К ним относятся, в том числе, гены семейства матриксных металлопротеиназ (MMP), урокиназного активатора плазминогена (uPA), трансформирующего фактора роста $\beta 1$.

Семейство генов матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию/ремоделирование внеклеточного матрикса, играет огромную роль в процессах пролиферации, миграции, апоптоза, ангиогенеза [3] и участвует во многих этапах менструального цикла и имплантации: в восстановлении эндометрия после менструации, формировании спиральных артерий, инвазии трофобласта и плацентации [4]. В настоящее время значимость полиморфизмов генов *MMP* (rs243865 гена *MMP2*, rs3025058 гена *MMP3*, rs17576 и rs3918242 гена *MMP9*) установлена при таких заболеваниях, как преэклампсия [4], ишемический инсульт [5], наружный генитальный эндометриоз [6], невынашивание беременности [7] и др.

Урокиназный активатор плазминогена (uPA) — протеолитический фермент, прямой активатор плазминогена, фибринолитик, играет основную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции и пролиферации, участвует в ремоделировании стенки сосуда после повреждения и в ангиогенезе [8]. Плазминовая система опосредованно через активацию каскада *MMP* может влиять на деградацию эластина и коллагена [9]. Белок-предшественник uPA, проурокиназа, кодируется геном урокиназного активатора плазминогена (*PLAU*). Влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена *PLAU* (rs4065 и rs2227564) описано при ряде серьезных заболеваний: инфаркте миокарда [10], ишемической болезни сердца [11], онкологических заболеваниях [12] и др.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) — многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции роста и дифференцировке клеток, иммунорегуляции и формировании внеклеточного матрикса [13]. TGF- $\beta 1$ является ключевым регулятором инвазии трофобласта в эндометрий [14]. Наличие SNP rs1800469 гена *TGF- $\beta 1$* может быть связано с развитием инфаркта миокарда [15], преэклампсии [16] и онкологических заболеваний, в том числе рака эндометрия [17]. Генотип ТТ rs1800469 гена *TGF- $\beta 1$* ассоциирован с повышенным риском эндометриоз-ассоциированного бесплодия [18] и сниженным риском синдрома поликистозных яичников [19].

Несмотря на значимость для реализации репродуктивной функции белков, «управляющих» соединительной тканью, внеклеточным матриксом, значение полиморфизмов их генов при бесплодии на данный момент практически не изучено. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка ассоциации полиморфизмов генов *MMP2*, *MMP3*, *MMP9*, *PLAU* и *TGF- $\beta 1$* с возникновением бесплодия.

Материал и методы

Работа проводилась на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. Клинический материал получен

у пациенток Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы.

В проспективное исследование включены 84 женщины, планирующие беременность; им проведено клиничко-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование на 5–7-й и 20–25-й день менструального цикла, выполнен забор венозной крови с извлечением ДНК; проведён опрос пациенток спустя 6 и 18 мес.

Критериями включения в исследуемую группу было наличие активной половой жизни без использования методов контрацепции в течение 6 мес после обследования; регулярный менструальный цикл с наличием овуляции; нормальная спермограмма у постоянного партнёра пациентки; возраст в диапазоне 18–42 лет.

Из исследования *исключены* пациентки с крупными миоматозными/аденомиозными узлами (больше 2,5 см в диаметре) или узлами с субмукозной локализацией; патологией эндометрия; непроходимостью маточных труб; пороками развития половых органов; распространёнными формами эндометриоза; тяжёлыми соматическими заболеваниями; прерыванием настоящей беременности до 12 недель.

Проведён опрос пациенток о наступлении беременности; в зависимости от факта наступления беременности сформированы 2 группы: 1-я группа — 47 (55,95%) пациенток без наступления беременности через 6 мес после обследования; 2-я группа — 37 (44,05%) пациенток с беременностью, продолжавшейся более 22 недель.

Возраст пациенток варьировал в диапазоне 22–42 лет, при этом средний возраст пациенток 1-й группы составил 32,6 года ($\pm 4,4$ года), 2-й группы — 31,9 года ($\pm 4,5$ года), без достоверных различий между группами.

В анамнезе у пациенток, у которых беременность через 6 мес после обследования не наступила (1-я группа), бесплодие отмечено у 61,70% женщин (у 31,91% первичное и у 29,79% вторичное), невынашивание беременности — у 27,66% пациенток. Одни или более роды имели 23,40% пациенток, при этом у 17,02% роды были своевременными и закончились рождением здорового ребёнка. Среди осложнений предыдущей беременности выявлены антенатальная гибель плода — у 10,63%, и задержка роста плода (ЗРП) — у 2,12%. В гинекологическом анамнезе пациенток обращает на себя внимание высокое число выскабливаний матки, которое проведено у 55,32% женщин. 19,14% пациенток были здоровы и обследованы при планировании беременности.

В анамнезе пациенток с наступившей беременностью (2-я группа) отмечалась меньшая по сравнению с 1-й группой частота бесплодия (у 16,20% первичное, у 2,70% вторичное). Невынашивание беременности выявляли примерно у такого же числа пациенток — у 35,14%. Роды в анамнезе имели 45,94% женщин (при этом у 32,43% роды были своевременными и закончились рождением здорового ребёнка), что практически в два раза больше в сравнении с 1-й группой. Однако у пациенток с наступившей беременностью несколько чаще наблюдались осложнения предыдущей беремен-

Таблица 1

Перечень изученных полиморфизмов

Ген	Идентификатор	Полиморфизм
<i>PLAU</i>	rs4065	C/T - 3'UTR
<i>PLAU</i>	rs2227564	7240C/T (Pro141Leu)
<i>MMP2</i>	rs2285052	-955C/A
<i>MMP2</i>	rs243865	-1306 C/T
<i>MMP3</i>	rs3025058	-1171 5A/6A
<i>MMP9</i>	rs17576	c836G/A, p.279 Q/ R
<i>MMP9</i>	rs3918242	-1562 C/T
<i>TGFβ1</i>	rs1800469	-509 C/T

ности: антенатальная гибель плода отмечена у 21,62% (по сравнению с 10,63% в 1-й группе), ЗРП — у 13,51% (по сравнению с 2,12%). Выскабливания матки в анамнезе имели 70,27% обследованных; 43,24% пациенток были здоровы и не имели отягощающих моментов акушерско-гинекологического анамнеза (в 1-й группе здоровыми были 19,14%).

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени наборами фирмы «ДНК-Технология» согласно рекомендации производителя. В качестве потенциальных молекулярно-генетических предикторов инфертильности выбраны следующие однонуклеотидные генные полиморфизмы (табл. 1).

Статистический анализ генетических ассоциаций проводился с использованием программы SNPStats [20]. Для сравнения выявленных и ожидаемых частот генотипов рассчитывали равновесие Харди–Вайнберга по критерию χ^2 с одной степенью свободы. Для оценки риска, связанного с тем или иным генотипом или аллелью, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Расчёт ОШ проводили в соответствии с пятью известными моделями наследственности (кодминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная). Выбор наиболее вероятной модели проводился в соответствии с информационным критерием Акаике (ИКА); модель с наименьшим значением ИКА определялась как наиболее вероятная.

Результаты

Распределение полиморфных вариантов гена *MMP2* представлено в таблицах 2 и 3.

В результате проведённого анализа выявлена ассоциация SNP -955C/A (rs2285052) гена *MMP2* с отсутствием наступления беременности. У пациенток с бесплодием значимо чаще встречается минорная аллель А в составе АА-генотипа: в группе пациенток без наступления беременности генотип АА встречался в 21,3% случаев, в контрольной — в 5,4% ($p < 0,05$), СА-генотип — у 51,1 и 40,5% соответственно. Наиболее соответствующей полученным результатам являлась лог-аддитивная модель наследования, с увеличением шансов развития бесплодия в 2,63 раза для генотипа АС по

Таблица 2

Частота генотипов rs2285052 MMP2

Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
Кодоминантная	C/C	13 (27,7%)	20 (54%)	1,00	0,016	113
	A/C	24 (51,1%)	15 (40,5%)	0,41 (0,16–1,05)		
	A/A	10 (21,3%)	2 (5,4%)	0,13 (0,02–0,69)		
Доминантная	C/C	13 (27,7%)	20 (54%)	1,00	0,014	113,2
	A/C-A/A	34 (72,3%)	17 (46,0%)	0,33 (0,13–0,81)		
Рецессивная	C/C-A/C	37 (78,7%)	35 (94,6%)	1,00	0,03	114,6
	A/A	10 (21,3%)	2 (5,4%)	0,21 (0,04–1,03)		
Сверхдоминантная	C/C-A/A	23 (48,9%)	22 (59,5%)	1,00	0,34	118,3
	A/C	24 (51,1%)	15 (40,5%)	0,65 (0,27–1,56)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,38 (0,19–0,77)	0,0043	111,1

Таблица 3

Частота генотипов rs243865 MMP2 в исследуемых группах

Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
Кодоминантная	C/C	27 (57,5%)	30 (81,1%)	1,00	0,047	115,2
	C/T	19 (40,4%)	7 (18,9%)	0,33 (0,12–0,91)		
	T/T	1 (2,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00–NA)		
Доминантная	C/C	27 (57,5%)	30 (81,1%)	1,00	0,019	113,8
	C/T-T/T	20 (42,5%)	7 (18,9%)	0,32 (0,12–0,86)		
Рецессивная	C/C-C/T	46 (97,9%)	37 (100%)	1,00	0,28	118,1
	T/T	1 (2,1%)	0 (0%)	0,00 (0,00–NA)		
Сверхдоминантная	C/C-T/T	28 (59,6%)	30 (81,1%)	1,00	0,031	114,6
	C/T	19 (40,4%)	7 (18,9%)	0,34 (0,13–0,94)		
Лог-аддитивная	–	–	–	0,32 (0,12–0,84)	0,015	113,4

сравнению с CC и для генотипа AA по сравнению с AC ($p = 0,0043$).

В настоящем исследовании также установлена ассоциация SNP -1306 C/T (rs243865) гена *MMP2* с отсутствием наступления беременности. У пациенток с бесплодием чаще встречается минорная аллель T, причём не только в гомозиготной TT-форме, но и в гетерозиготном СТ-носителе. Носительство аллели T ассоциировано с увеличением шансов бесплодия в 3,13 раза.

При сравнении частот аллелей SNP rs3025058 гена *MMP3*, rs17576 и rs3918242 гена *MMP9*, rs1800469 гена *TGF-β1*, rs4065 и rs2227564 гена *PLAU* в группах не было получено статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения (табл. 4).

Таким образом, обнаружено, что пациентки, являющиеся носительницами аллели A rs2285052 и аллели T rs243865 гена *MMP2* имеют повышенный риск бесплодия.

Обсуждение

MMP имеют огромное значение для реализации репродуктивной функции у женщин. MMP2, способ-

ная расщеплять компоненты внеклеточного матрикса, в том числе коллаген IV типа эндометрия (главный компонент базальных мембран), увеличивает миграционную способность клеток трофобласта и, регулируя ангиогенез, влияет на вынашивание беременности [21, 22]. MMP2 воздействует на ангиогенез посредством деградации базальных мембран, а также может ингибировать ангиогенез путём превращения плазминогена в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз клеток эндотелия [23]. MMP2 также регулирует агрегацию тромбоцитов [24] и влияет на процесс воспаления, регулируя физические барьеры (базальные мембраны) и модулируя провоспалительные цитокины и хемокины [25]. Нарушения этих процессов могут негативно повлиять на имплантацию и вынашивание беременности.

MMP также играют важную роль в работе яичников, принимая участие в фолликулогенезе, овуляции, формировании и регрессе жёлтого тела [26].

В данном исследовании обнаружена связь SNP -1306 C/T (rs243865) и -955C/A (rs2285052) гена *MMP2* с возникновением бесплодия.

Таблица 4

Частоты SNP, значимо не различавшиеся между группами

Ген	Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	p
rs3025058 MMP3	Кодоминантная	-/-	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,51
		-/A	25 (53,2%)	15 (40,5%)	0,60 (0,22–1,63)	
		A/A	9 (19,1%)	9 (24,3%)	1,00 (0,30–3,33)	
	Доминантная	-/-	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,46
		-/A-A/A	34 (72,3%)	24 (64,9%)	0,71 (0,28–1,79)	
	Рецессивная	-/-A	38 (80,8%)	28 (75,7%)	1,00	0,57
		A/A	9 (19,1%)	9 (24,3%)	1,36 (0,48–3,86)	
	Сверхдоминантная	-/-A/A	22 (46,8%)	22 (59,5%)	1,00	0,25
		-/A	25 (53,2%)	15 (40,5%)	0,60 (0,25–1,43)	
	Лог-аддитивная	–	–	–	0,96 (0,52–1,74)	0,88
rs17576 MMP9	Кодоминантная	A/A	21 (44,7%)	10 (27%)	1,00	0,18
		A/G	20 (42,5%)	23 (62,2%)	2,41 (0,92–6,32)	
		G/G	6 (12,8%)	4 (10,8%)	1,40 (0,32–6,10)	
	Доминантная	A/A	21 (44,7%)	10 (27%)	1,00	0,093
		A/G-G/G	26 (55,3%)	27 (73%)	2,18 (0,86–5,50)	
	Рецессивная	A/A-A/G	41 (87,2%)	33 (89,2%)	1,00	0,78
		G/G	6 (12,8%)	4 (10,8%)	0,83 (0,22–3,18)	
	Сверхдоминантная	A/A-G/G	27 (57,5%)	14 (37,8%)	1,00	0,073
		A/G	20 (42,5%)	23 (62,2%)	2,22 (0,92–5,35)	
	Лог-аддитивная	–	–	–	1,45 (0,74–2,83)	0,27
rs3918242 MMP9		C/C	12 (25,5%)	14 (37,8%)	1,00	0,23
		C/T	35 (74,5%)	23 (62,2%)	0,56 (0,22–1,43)	
rs4065 , PLAU 3'-URT	Кодоминантная	C/C	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,54
		C/T	22 (46,8%)	18 (48,6%)	0,82 (0,30–2,20)	
		T/T	12 (25,5%)	6 (16,2%)	0,50 (0,14–1,74)	
	Доминантная	C/C	13 (27,7%)	13 (35,1%)	1,00	0,46
		C/T-T/T	34 (72,3%)	24 (64,9%)	0,71 (0,28–1,79)	
	Рецессивная	C/C-C/T	35 (74,5%)	31 (83,8%)	1,00	0,3
		T/T	12 (25,5%)	6 (16,2%)	0,56 (0,19–1,68)	
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	25 (53,2%)	19 (51,4%)	1,00	0,87
		C/T	22 (46,8%)	18 (48,6%)	1,08 (0,45–2,55)	
	Лог-аддитивная	–	–	–	0,72 (0,39–1,32)	0,29
rs2227564 PLAU	Кодоминантная	C/C	30 (63,8%)	19 (51,4%)	1,00	0,51
		C/T	15 (31,9%)	16 (43,2%)	1,68 (0,68–4,18)	
		T/T	2 (4,3%)	2 (5,4%)	1,58 (0,20–12,17)	
	Доминантная	C/C	30 (63,8%)	19 (51,4%)	1,00	0,25
		C/T-T/T	17 (36,2%)	18 (48,6%)	1,67 (0,70–4,02)	
	Рецессивная	C/C-C/T	45 (95,7%)	35 (94,6%)	1,00	0,81
		T/T	2 (4,3%)	2 (5,4%)	1,29 (0,17–9,59)	
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	32 (68,1%)	21 (56,8%)	1,00	0,29
		C/T	15 (31,9%)	16 (43,2%)	1,63 (0,66–3,97)	
	Лог-аддитивная	–	–	–	1,49 (0,71–3,11)	0,29

Окончание табл. 4.

Ген	Модель наследования	Генотип	1-я группа (нет беременности)	2-я группа (беременные)	ОШ (95% ДИ)	p
rs1800469 TGF- β 1	Кодоминантная	C/C	22 (46,8%)	15 (40,5%)	1,00	0,84
		C/T	19 (40,4%)	17 (46%)	1,31 (0,52–3,32)	
		T/T	6 (12,8%)	5 (13,5%)	1,22 (0,31–4,74)	
	Доминантная	C/C	22 (46,8%)	15 (40,5%)	1,00	0,57
		C/T-T/T	25 (53,2%)	22 (59,5%)	1,29 (0,54–3,08)	
	Рецессивная	C/C-C/T	41 (87,2%)	32 (86,5%)	1,00	0,92
		T/T	6 (12,8%)	5 (13,5%)	1,07 (0,30–3,82)	
	Сверхдоминантная	C/C-T/T	28 (59,6%)	20 (54%)	1,00	0,61
		C/T	19 (40,4%)	17 (46%)	1,25 (0,52–2,99)	
	Лог-аддитивная	–	–	–	1,16 (0,62–2,16)	0,64

Полиморфизм -1306 C/T (rs243865) гена *MMP2* в настоящее время хорошо изучен. Подтверждением его значимости являются результаты, полученные S.J. Price и соавт. [27]: в эксперименте на гладкомышечных клетках, клетках эпителия и макрофагах при наличии C-аллели в области -1306 C/T экспрессия гена *MMP2* была более чем в 2 раза выше, чем при наличии аллели T. Возможным механизмом, определяющим более высокую промоторную активность C-варианта, служит то, что фактор транскрипции SP1 связывается с ДНК в области полиморфного локуса с C-аллелью и не связывается при наличии аллели T [27]. Полученные нами данные о значимой роли SNP -1306 C/T для реализации репродуктивной функции соотносятся с выводами других авторов. Так, в китайской популяции СТ-генотип и T-аллель rs243865 значимо повышали риск невынашивания беременности (генотип СТ по сравнению с CC в 1,926 раза; аллель T по сравнению с C в 1,751 раза) [7]. B. Borghese и соавт. [28] отметили ассоциацию SNP -1306 C/T с эндометриозом, преимущественно глубокой инфильтративной формы.

Другой полиморфизм *MMP2*, -955 C/A, расположен в промоторной области гена *MMP2* и может влиять на промоторную активность [29]. S.J. Price и соавт. [27] изучали действие полиморфизма -955 C/A на 3 клеточных линиях: в макрофагах линии RAW264.7 при аллельном варианте C экспрессия белка *MMP2* была выше, чем при варианте A ($2,04 \pm 0,06$ и $1,50 \pm 0,18$ соответственно), а в эпителиальных клетках линии 293 и клетках гладкой мускулатуры (линия A10), наоборот, экспрессия белка *MMP2* была выше при аллельном варианте A ($6,0 \pm 0,60$ при аллели C и $7,53 \pm 0,93$ при аллели A в эпителиальных клетках и $9,94 \pm 1,03$ и $12,99 \pm 1,16$ соответственно в клетках гладкой мускулатуры). Таким образом, в разных тканях полиморфизм -955 C/A может иметь разное влияние на экспрессию белка *MMP2*, а в клетках миометрия и эндометрия роль его не изучена и, возможно, более значима. Кроме того, возможно наличие сцепленной с -955 C/A мутации, имеющей клиническое значение.

Несмотря на потенциальную значимость SNP -955 C/A (rs2285052) гена *MMP2*, влияние его на развитие различных заболеваний, в том числе репродуктивной сферы, в настоящий момент не изучено. S.J. Price и соавт. расценивали полиморфизм -955 C/A как нейтральный [27]. Наше исследование является первым, показавшим возможную клиническую роль данного SNP.

В заключение нельзя не отметить, что изучение молекулярно-генетических механизмов, влияющих на женскую репродуктивную систему, является актуальным направлением современных исследований. Возможно, дальнейшее исследование мутаций в генах, влияющих на ремоделирование соединительной ткани, процессы пролиферации, миграции, апоптоза клеток, ангиогенеза, сможет помочь выявить причину проблемы при ранее «идиопатическом» женском бесплодии.

Таким образом, женское бесплодие ассоциировано с полиморфизмами генов, влияющих на ремоделирование соединительной ткани: наличие аллели A rs2285052 (-955C/A) и аллели T rs243865 (-1306 C/T) гена *MMP2* связано с повышенным риском бесплодия.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и с использованием оборудования, приобретённого по программе научного развития МГУ им. М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 3–5, 7, 9–17, 19–29 см. REFERENCES)

- Белокурова М.В., Самоходская Л.М., Крамаренко М.П., Садекова О.Н., Панина О.Б., Савельева Г.М. и др. Аллельный полиморфизм генов ангиогенных факторов у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. *Вестник РУДН*. 2012;5:62-6.
- Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Швед Н.Ю., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Ассоциация полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ *MMP3* и *MMP9* с развитием генитального эндометриоза. *Генетика*. 2014;50(2):230-5.
- Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Меньшиков М.Ю., Степанова М.В., Ткачук В.А. Регуляция роста и ремоделирования кровеносных сосудов: уникальная роль урокиназы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2009;95(5):442-64.

18. Агаркова Т.А., Кублинский К.С., Меньшикова Н.С., Наследникова И.О., Евтушенко И.Д., Агаркова Л.А. и др. Полиморфизм генов цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):265-70.

REFERENCES

- Collins J.A., Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *Hum. Reprod. Update*. 2004;10(4):309-16.
- Belokurova M.V., Samokhodskaya L.M., Kramarenko M.P., Sadekova O.N., Panina O.B., Savel'yeva G.M. et al. Allele gene polymorphism of angiogenesis factors at patients with repeated IVF failure. *Vestnik RUDN*. 2012;5:62-6. (In Russ.)
- Abdul-Muneer P.M., Pfister B.J., Haorah J., Chandra N. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol. Neurobiol*. 2016;53:6106-23.
- Sakowicz A., Lisowska M., Biesiada L., Rybak-Krzyszowska M., Gach A., Sakowicz B., et al. Association of maternal and fetal single-nucleotide polymorphisms in metalloproteinase (MMP1, MMP2, MMP3, and MMP9) genes with preeclampsia. *Dis. Markers*. 2018; 2018:1371425.
- Huang X., Ye Q., Zhang Z., Huang X., Zhu Z., Chen Y., et al. Association of matrix metalloproteinase-3 gene 5A/6A polymorphism with the recurrence of ischemic stroke: A prospective observational study. *Brain Res*. 2017;1674:55-61.
- Yarmolinskaya M.I., Molotov A.S., Bezhenar' V.F., Shved N.Yu., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Association of matrix metalloproteinases' polymorphisms of MMP3 and MMP9 with development of genital endometriosis. *Genetika*. 2014;50(2):230-5. (In Russ.)
- Li L., Liu J., Qin S., Li R. The association of polymorphisms in promoter region of MMP2 and MMP9 with recurrent spontaneous abortion risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40): e12561.
- Parfenova E.V., Plekhanova O.S., Men'shikov M.Y., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. Regulation of growth and remodeling of blood vessels: the unique role of urokinase. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2009;95(5):442-64. (In Russ.)
- Katsuda S., Okada Y., Okada Y., Imai K., Nakanishi I. Matrix metalloproteinase-9 (92-kd gelatinase/type IV collagenase equals gelatinase B) can degrade arterial elastin. *Am. J. Pathol*. 1994;145(5):1208-18.
- Xu J., Li W., Bao X., Ding H., Chen J., Zhang W. et al. Association of putative functional variants in the PLAUG gene and the PLAUR gene with myocardial infarction. *Clin. Sci. (Lond)*. 2010;119(8):353-9.
- Duran J., Sánchez-Olavarría P., Mola M., Götzens V., Carballo J., Martín-Pelegriña E. et al. The PLAUG P141L single nucleotide polymorphism is associated with collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)*. 2014;67(7): 552-7.
- Zhong F., Yang X.C., Bu L.X., Li N.Y., Chen W.T. Single nucleotide polymorphisms in the u-PA gene are related to susceptibility to oral tongue squamous cell carcinoma in the northern Chinese Han population. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2013;14:781-4.
- Bowen J.M., Chamley L., Mitchell M.D., Keelan J.A. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta*. 2002; 23:239-56.
- Bischof P., Meisser A., Campana A. Mechanisms of endometrial control of trophoblast invasion. *J. Reprod. Fertil. Suppl*. 2000;55:65-71.
- Du L., Gong T., Yao M., Dai H., Ren H.G., Wang H. Contribution of the polymorphism rs1800469 of transforming growth factor β in the development of myocardial infarction: meta-analysis of 5460 cases and 8413 controls (MOOSE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e15946.
- Chen J., Tan W., Wang D., Zhao L., Gao H., Zhang N., Wang C. Association of Foxp3 and TGF- β 1 polymorphisms with pre-eclampsia risk in Chinese women. *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2019; 23(3):180-7.
- Yang L., Wang Y.J., Zheng L.Y., Jia Y.M., Chen Y.L., Chen L. et al. Genetic Polymorphisms of TGF β 1, TGFBR1, SNAI1 and TWIST1 are associated with endometrial cancer susceptibility in Chinese Han women. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155270.
- Agarkova T.A., Kublinskiy K.S., Men'shikova N.S., Naslednikova I.O., Evtushenko I.D., Agarkova L.A. et al. Polymorphism of the cytokines genes in endometriosis associated infertility. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2012;8(2):265-70. (In Russ.)
- Roh E.Y., Yoon J.H., Song E.Y., Kim J.J., Hwang K.R., Seo S.H., Shin S. Single nucleotide polymorphisms in the TGF- β 1 gene are associated with polycystic ovary syndrome susceptibility and characteristics: a study in Korean women. *J. Assist. Reprod. Genet*. 2017; 34(1):139-47.
- Sole X., Guino E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006; 22(15):1928-9.
- Salamonsen L.A. Role of proteases in implantation. *Rev. Reprod*. 1999;4(1):11-22.
- Jokimaa V., Oksjoki S., Kujari H., Vuorio E., Anttila L. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Hum. Reprod*. 2004;8:1111-6.
- O'Reilly M.S., Wiederschain D., Stetler-Stevenson W.G., Folkman J., Moses M.A. Regulation of angiostatin production by matrix metalloproteinase-2 in a model of concomitant resistance. *J. Biol. Chem*. 1999;274(41):29568-71.
- Fernandez-Patron C., Martinez-Cuesta M.A., Salas E., Sawicki G., Wozniak M., Radomski M.W. et al. Differential regulation of platelet aggregation by matrix metalloproteinase-9 and -2. *Thromb. Haemost.* 1999;82:1730-5.
- Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2004;4:617-29.
- Hulboy D.L., Rudolph L.A., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol. Hum. Reprod*. 1997; 3:27-45.
- Price S.J., Greaves D.R., Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J. Biol. Chem*. 2001;276(10):7549-58.
- Borghese B., Chiche J.D., Vernerey D., Chenot C., Mir O., Bijaoui G. et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum. Reprod*. 2008;23(5):1207-13.
- Xu E., Xia X., Lu B., Xing X., Huang Q., Ma Y. et al. Association of matrix metalloproteinase-2 and -9 promoter polymorphisms with colorectal cancer in Chinese. *Mol. Carcinog*. 2007;46(11):924-9.

Поступила 22.06.2020

Принята к печати 23.07.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Филипенкова Татьяна Евгеньевна [Tat'yana E. Filipenkova]; адрес: 117152, г. Москва, Севастопольский пр-кт, д. 24а; [address: 117152, Moscow, the Sevastopol prospect, 24A, Russian Federation]; e-mail: arvensa@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1443-8671>

Щербакова Лия Ниязовна, к.м.н., доцент [Liya N. Shcherbakova, MD, Ph.D.], e-mail: liya.fbm@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2681-4777>

Балацкий Александр Владимирович, к.м.н., доцент [Aleksandr V. Balatskiy, MD, Ph.D.], e-mail: balatsky@fbm.msu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6694-2231>

Самоходская Лариса Михайловна, к.м.н., доцент [Larisa M. Samokhodskaya, MD, Ph.D.], e-mail: slm61@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6734-3989>

Алексеевская Мария Владимировна, к.м.н. [Mariya V. Alekseyenkova, MD, Ph.D.], e-mail: m.alexeenkova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1910-6940>

Панина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Ol'ga B. Panina, MD, Ph.D., Professor], e-mail: olgapanina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1397-6208>

Клинические наблюдения

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Ищенко А.И., Мурашко А.В., Середина Т.А., Минакова А.Д.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ФЕТО-МАТЕРИНСКОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В АНТЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Мурашко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, проф., зав. отделением патологии беременности № 1 Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва, проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: murashkoa@mail.ru

Фето-материнское кровотечение (ФМК) — это редкое, потенциально опасное событие, характеризующееся попаданием фетальной крови в материнское кровообращение и осложняющее беременность или роды. Диагностика данного состояния основана на объективных признаках: данных кардиотокографии, ультразвукового исследования плода, доплерометрии, тесте Клейхауэра–Бетке (КВ) и субъективных признаках: оценке беременной активности плода. После рождения оно сопровождается снижением гемоглобина у новорождённого без признаков кровотечения или кровоизлияния. Опытный клиницист, услышав от беременной женщины жалобы по поводу нарушений движений плода, должен не забывать об исключении этого опасного состояния. Массивное ФМК ассоциируется с высокой перинатальной заболеваемостью и фетальной смертностью.

Ключевые слова: фето-материнское кровотечение; тест Клейхауэра–Бетке; синусоидальный сердечный ритм.

Для цитирования: Ищенко А.И., Мурашко А.В., Середина Т.А., Минакова А.Д. Трудности диагностики фето-материнского кровотечения в антенатальном периоде. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020;7(3):165–168. DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-165-168>

Ishchenko A.I., Murashko A.V., Seredina T.A., Minakova A.D.

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF FETO-MATERNAL BLEEDING IN THE ANTENATAL PERIOD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Feto-maternal hemorrhage (FMH) is a rare, potentially dangerous event characterized by the passage of fetal blood into the maternal circulation, complicating pregnancy or childbirth. Diagnosis of this condition is based on objective signs: cardiotocography, fetal ultrasound, fetal Doppler, Kleihauer–Betke test (KB) and subjective: assessment of fetal movement activity. If a pregnant woman complains of decreased fetal movement, an experienced doctor should not forget to exclude this dangerous condition. Massive FMH is associated with high perinatal morbidity and fetal mortality.

Keywords: feto-maternal hemorrhage; Kleihauer–Betke test; sinusoidal heart rate.

For citation: Ishchenko A.I., Murashko A.V., Seredina T.A., Minakova A.D. Difficulties in the diagnosis of feto-maternal bleeding in the antenatal period. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(3):165–168. (In Russ.) DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-165-168>

For correspondence: Andrey V. Murashko, MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of pathology of pregnancy of the V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, prof. Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 Institute of Clinical Medicine N.V. Sklifosovsky of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; e-mail: murashkoa@mail.ru

Information about authors:

Ishchenko A.I., <http://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Murashko A.V., <http://orcid.org/0000-0003-0663-2909>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2020

Accepted 08.04.2020

Введение

Фето-материнское кровотечение (ФМК) — это попадание фетальной крови в материнское кровообращение, что осложняет беременность или роды. Прохождение эмбриональных или материнских клеток через плацентарный барьер происходит в случае нарушения целостности трофобласта, сопровождающегося расстройством плацентарного кровообращения [1].

Этиология данного состояния до конца не известна, но очевидно, что нарушение целостности трофобласта позволяет фетальным эритроцитам попадать из кровообращения плода с более высоким давлением в межклеточное пространство, а затем в материнский кровоток. Не ясно только, какие факторы определяют, останется ли такое нарушение плацентарного барьера небольшим, полностью пройдет или приведет к массивной острой

кровапотере у плода. В 1968 г. провели исследование нескольких сотен плацентов при нормальных и осложнённых родах, где наблюдались некоторые патологические изменения в плаценте, такие как внутриплацентарное кровоизлияние, межклеточный тромбоз, инфаркт плаценты и ретроплацентарная гематома, которые чаще наблюдались у беременных с признаками трансплацентарного кровотечения по тесту Клейхауэра–Бетке. Авторы предположили, что тромбоз представляет собой защитный механизм для ограничения степени кровотечения и что тромботические поражения представляют собой предшествующие эпизоды данных кровотечений [2].

Фето-материнское кровотечение может быть вызвано травмой живота, наружным акушерским поворотом, ручным отделением плаценты, амниоцентезом, нарушением проницаемости плаценты, в том числе при предлежании плаценты, отслойке нормально расположенной плаценты и мезенхимальной дисплазии плаценты; также известно, что наличие монохориальных моноамниотических близнецов входит в группу риска развития ФМК [3].

Заболеваемость варьирует в зависимости от метода и применяемого порогового значения и колеблется в пределах 0,3–1 на 1000 родов [3].

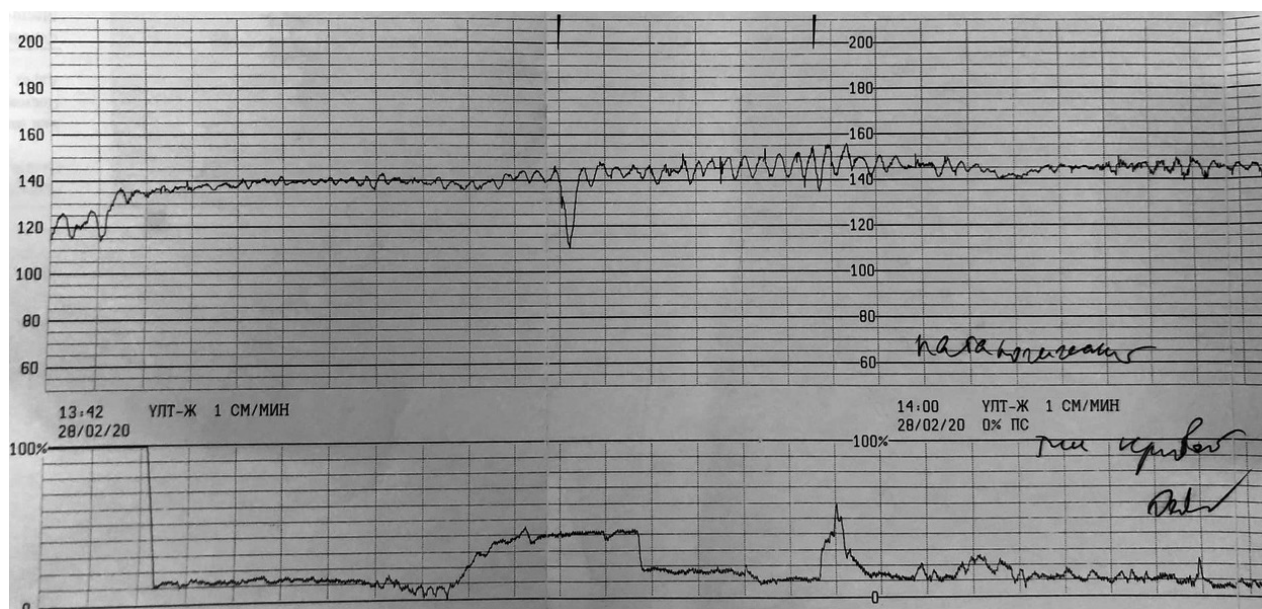
Объём потери крови у плода менее 1 мл обнаруживается в 75% беременностей [4].

Частота кровотечений 30 мл и более составляет 3 на 1000 беременных женщин, тогда как частота массивных кровотечений более 150 мл составляет 1 на 2800. Такие кровотечения ассоциированы с высокой перинатальной заболеваемостью и летальностью [5].

Клинический случай

Представляем клинический случай успешного ведения беременной с фето-материнским кровотечением. Больная А., 27 лет, со сроком гестации 36–37 недель,

поступила в клинику с жалобами на тянущие боли внизу живота нерегулярного характера. Из анамнеза установлено, что данная беременность — первая, наступила самопроизвольно. За период беременности пациентка проходила стационарное лечение на сроках 16–17 и 22 недели в связи с угрозой прерывания беременности. При поступлении состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 76 уд/мин, артериальное давление (АД) 104/67 мм рт. ст. Матка при пальпации слегка возбудима. Шевеление плода ощущает хорошо. Положение плода продольное, предлежит головка плода, над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 140 уд/мин. Околоплодные воды не изливались. Выделения светлые, слизистые, в умеренном количестве. При записи кардиотокографии (КТГ) плода отмечается синусоидальный сердечный ритм (см. рисунок). Учитывая дистресс плода (патологический тип кривой по данным КТГ и нарушение фетоплацентарного кровотока III степени по данным доплерометрии), беременной выполнено родоразрешение путём операции кесарева сечения в экстренном порядке. Извлечена живая недоношенная девочка, массой 2720 г, длиной 51 см с однократным тугим обвитием пуповиной вокруг шеи, оценка по шкале Апгар составила 5–6 баллов. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых и недоношенных детей. Гемоглобин у новорождённой составил 35 г/л, что соответствует тяжёлой анемии. Признаков внешнего или внутреннего кровотечения (или кровоизлияний) у новорождённой не было. Проведена трансфузия эритроцитарной взвеси. Уровень гемоглобина нормализовался, состояние новорождённой стабилизировалось. Тест на определение фетального гемоглобина (HbF) в крови матери показал содержание фетального гемоглобина 3,4% при



Кардиотокография плода — синусоидальный сердечный ритм.

норме менее 1%. Через 7 дней родильница выписана в удовлетворительном состоянии. Ребёнок переведён на второй этап выхаживания в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

К сожалению, определить время начала ФМК довольно сложно. Ни тест Клейхауэра–Бетке, ни проточная цитометрия не помогают определить момент, когда фетальные клетки появились в материнском кровообращении. При остром кровотечении быстрая потеря крови плодом могут клинически проявляться как перинатальная гипоксия плода (хроническая или острая), ацидемия в результате фетальной или неонатальной анемии и характеризоваться нерегулярными паттернами сердечного ритма плода, гемодинамической неонатальной нестабильностью и даже мёртворождением или неонатальной смертью. При хроническом (относительно небольшом) сбросе крови в материнский кровоток плод реагирует напряжением компенсаторных механизмов, повышенной гемопоэтической активностью с последующим увеличением продукции эритробластов, ретикулоцитов и ядросодержащих эритроцитов [6].

Своевременная диагностика данного патологического состояния сложна и зачастую основана на опросе пациентки, и первым признаком являются жалобы беременной на изменение двигательной активности плода. Отмечается, что сообщение матери о снижении активности движения плода — наиболее значимый, хотя и неспецифичный предупреждающий признак кровотечения, что предполагает проведение дальнейших исследований, включая КТГ, ультразвуковое исследование плода и доплеровское исследование, подтверждающие страдание плода [7].

Ультразвуковая оценка состояния плода, включающая биометрию плода, скорость кровотока в пуповине и измерение максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии, определение маловодия или асцита являются чувствительными, но также неспецифичными методами диагностики страдания плода вследствие тяжёлой анемии плода. Значительное повышение максимальной скорости кровотока в пупочной вене также может сигнализировать об анемии плода [8].

КТГ — специфичный метод, который может зарегистрировать синусоидальный сердечный ритм, патогномоничный для анемии плода, но данный ритм встречается также при острой гипоксии плода, инфекции, пороках развития сердца плода, гидроцефалии и гастрошизисе.

Синусоидальный сердечный ритм — размеренная, волнообразная кривая ЧСС плода с амплитудой 5–15 уд/мин, частотой 3–5 циклов в минуту и длительностью более 30 мин.

Данный ритм возникает только при уровне гемоглобина менее 100 г/л. Существует 2 типа синусоидального сердечного ритма: типичный и атипичный. Типичный ритм ассоциирован с хронической анемией

у плода, при которой у него сохраняется объём циркулирующей крови, но отмечается низкий уровень гемоглобина. Атипичный синусоидальный сердечный ритм наблюдается при острой анемии у плода, когда есть гиповолемия и анемия вследствие потери объёма циркулирующей крови. На многих кривых ЧСС плода отмечаются короткие периоды синусоидального сердечного ритма, которые чередуются с участками обнадёживающей кривой, поэтому они не являются основанием для беспокойства или вмешательства. При анемии у плода истинный синусоидальный сердечный ритм самостоятельно не восстанавливается, поскольку анемия никогда не бывает кратковременной. У недоношенных плодов может наблюдаться псевдосинусоидальный сердечный ритм в виде зубчатой пилы, который не является стойким (менее 30 мин) и ассоциируется с сосанием плодом большого пальца [9].

Ещё одним специфичным методом является тест Клейхауэра–Бетке, наиболее широко используемый для количественного определения фетального гемоглобина в крови матери, основанный на том, что фетальные эритроциты содержат в основном фетальный гемоглобин (HbF), устойчивый к кислотному элюированию, в отличие от гемоглобина взрослого человека. Данный тест недорогой и не требует специального оборудования, но ему не хватает стандартизации и точности. Проточная цитометрия анти-HbF (использование моноклональных антител для определения HbF) — это перспективная альтернатива, хотя её применение сопряжено с дополнительными затратами на оборудование и персонал. Гематологические анализаторы с возможностями проточной цитометрии могут быть адаптированы для обнаружения фетальных клеток, что дало бы клиническим лабораториям потенциально привлекательную автоматизированную альтернативу для количественной оценки [10].

Несмотря на эти преимущества, данный тест не был широко реализован, поскольку требует проточного цитометра, квалифицированного специалиста, а также является более дорогим и трудным. Таким образом, тест Клейхауэра–Бетке может быть полезен в повседневной практике в качестве теста первой линии, в отличие от проточной цитометрии.

Поэтому более важным является раннее выявление симптомов и признаков потенциального ФМК для принятия адекватных мер по предотвращению дальнейшего нарушения состояния плода и матери. Уайли и Д'Алтон опубликовали в 2010 г. перечень наиболее распространённых признаков, указывающих на потенциальное ФМК. Симптомами данного состояния могут быть анемия новорождённых, сопровождающаяся снижением или отсутствием движения плода, а также мёртворождение. Кроме того, в качестве потенциальных признаков упомянуты водянка плода, патологический паттерн КТГ и задержка внутриутробного роста плода. Все эти симптомы, неправильно истолкованные, могут привести к сердечно-сосудистому дистрессу плода и даже

его потере, хотя являются крайне неспецифичными. Поэтому целесообразно внимательно выслушать жалобы беременной пациентки и сначала выполнить простейшие диагностические процедуры, такие как КТГ, УЗИ, с учётом биофизического профиля и доплеровской скорости кровотока в средней мозговой артерии плода [11].

Заключение

Таким образом, анализ диагностики фето-материнского кровотечения и приведённый выше клинический случай позволяют предположить, что путём внимательной оценки состояния фето-плацентарного комплекса стандартными методами обследования можно заподозрить данное состояние и вовремя провести родоразрешение. К сожалению, механизм развития фето-материнского кровотечения до конца не ясен и не все факторы риска известны. Индивидуальный подход к каждой женщине, исключение известных факторов этого грозного состояния и внимательная интерпретация стандартных методов исследования приведут к успешному окончанию беременности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28:86-94.
2. Devi B., Jennison R.F., Langley F.A. Significance of placental pathology in transplacental hemorrhage. *J. Clin. Pathol.* 1966;21:322-31.
3. Maier J.Th., Schalinski E., Schneider W., Gottschalk U., Hellmeyer L. Fetomaternal hemorrhage (FMH), an update: review of literature and an illustrative case. *Arch. Gynecol. Obstetrics.* 2015;292:595-602. DOI:10.1007/s00404-015-3686-1
4. Bowman J.M., Pollock J.M., Penston L.E. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang.* 1986; 51:117-21.
5. Sebring E.S., Polesky H.F. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion.* 1990; 30:344-57.
6. Giacoia G.P. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet. Gynecol. Survey.* 1997;52(6):372-80.

7. Bakas P., Liapis A., Giner M., Paterakis G., Creatsas G. Massive fetomaternal hemorrhage and oxytocin contraction test: Case report and review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004;269(2):149-51. doi: 10.1007/s00404-002-0431-3
8. Sueters M., Arabin B., Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultras. Obstet. Gynecol.* 2003;22(2):186-9. doi: 10.1002/uog.190
9. Гибб Д., Арулкумаран С., ред. *Основы кардиотокмографии. Теоретические и клинические аспекты.* Пер. с англ. И.Н. Поповой; под ред. Л.С. Александрова, А.В. Мурашко. Логосфера; 2019.
10. Kim Y.A., Makar R.S. Detection of fetomaternal hemorrhage. *Am. J. Hematol.* 2012;87(4):417-23.
11. Sueters M., Arabin B., Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultras. Obstet. Gynecol.* 2003;22:186-9.

REFERENCES

1. Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016;28:86-94.
2. Devi B., Jennison R.F., Langley F.A. Significance of placental pathology in transplacental hemorrhage. *J. Clin. Pathol.* 1966;21:322-31.
3. Maier J.Th., Schalinski E., Schneider W., Gottschalk U., Hellmeyer L. Fetomaternal hemorrhage (FMH), an update: review of literature and an illustrative case. *Arch. Gynecol. Obstetrics.* 2015;292:595-602. DOI:10.1007/s00404-015-3686-1
4. Bowman J.M., Pollock J.M., Penston L.E. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang.* 1986; 51:117-21.
5. Sebring E.S., Polesky H.F. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion.* 1990; 30:344-57.
6. Giacoia G.P. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet. Gynecol. Survey.* 1997;52(6):372-80.
7. Bakas P., Liapis A., Giner M., Paterakis G., Creatsas G. Massive fetomaternal hemorrhage and oxytocin contraction test: Case report and review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2004;269(2):149-51. doi: 10.1007/s00404-002-0431-3
8. Sueters M., Arabin B., Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultras. Obstet. Gynecol.* 2003;22(2):186-9. doi: 10.1002/uog.190
9. Gibb D., Arulkumar S., eds. *Basics of cardiotocography. Theoretical and clinical aspects.* [Osnovy kardiotokeografi. Teoreticheskiye i klinicheskiye aspekty]. Transl. from Engl. I.N. Popova; ed. by L.S. Aleksandrov, A.V. Murashko. Logosfera; 2019. (In Russ.)
10. Kim Y.A., Makar R.S. Detection of fetomaternal hemorrhage. *Am. J. Hematol.* 2012;87(4):417-23.
11. Sueters M., Arabin B., Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultras. Obstet. Gynecol.* 2003;22:186-9.

Поступила 25.03.2020

Принята к печати 08.04.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор [Anatoliy I. Ishchenko, MD, PhD, Professor], адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 344012, Moscow, Russian Federation]; e-mail: 7205502@mail.ru, SPIN-код: 3294-3251, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Мурашко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор [Andrey V. Murashko, MD, PhD, Professor]; e-mail: murashkoa@mail.ru, SPIN-код: 2841-9638, ORCID: 0000-0003-0663-2909

Середина Татьяна Александровна, к.м.н. [Tat'yana A. Seredina, MD, PhD]; e-mail: seredina.vtrk@yandex.ru

Минакова Алёна Дмитриевна [Minakova Alena D.]; e-mail: a.minakova2016@yandex.ru