



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
ИМ.

В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



9 772313 872001 >

ТОМ 9 **3** vol. 9
2022

Журнал основан в 2014 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77-56891 от 29.01.2014.
Свидетельство о регистрации СМИ
ЭЛ № ФС 77-80633 от 15.03.2021.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
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

Адрес: 127349, Москва,
Шенкурский проезд, д. 3Б, офис 311
Тел.: +7(967)206-23-91
E-mail: arhiv.akuscherstva@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

Сдано в набор 05.07.2022.
Подписано в печать 25.08.2022.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Заказ 2-5984-1v. Цена свободная.
Печ. л. 7,5. Уч.-изд. л. 6,9. Усл. печ. л. 4.
Тираж 500 экз.
Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
196105, Санкт-Петербург,
ул. Благодатная, 69.
Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-rg.ru>
Подписные индексы:
81646 — полугодие
81577 — год
Подписка на электронную версию:
<https://archivog.com/>

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

adv@eco-vector.com
Тел.: +7(495)308-8389

16+

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2022. Т. 9. № 3.

Издаётся при научной поддержке
ГБОУ ВО «Первый Московский
государственный университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

АРХИВ

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

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 9 • № 3 • 2022

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 новорожденного. 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),
J.-M. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЁВ (Москва), Е. DELORME (Франция),
J.-C. 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)



ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDER:

Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:

Eco-Vector

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

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

EDITORIAL

Executive editor

Svetlana G. Matantseva

E-mail: arhiv.akusherstva@yandex.ru

Phone: +7 (967) 206-23-91

ADVERTISEMENT

E-mail: adv@eco-vector.com

Phone: +7(495)308-8389

The journal indexing in:

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

SUBSCRIPTION

<https://archivog.com>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)

ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES of OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Arkhib Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 9 • Issue 3 • 2022

EDITORIAL BOARD:

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

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

Leonid S. ALEKSANDROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Vitaliy A. KAPTILNYY — Candidate of Medical Sciences (Secretary)

Andrei Ye. DONNIKOV — Candidate of Medical Sciences

Anatoly I. ISHCENKO — Doctor of Medical Sciences, Professor

Natalya L. KOZLOVSKAYA — Doctor of Medical Sciences, Professor

Yury I. KUCHEROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Dmitry A. NAPALCOV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Valentin V. FADEEV — 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. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRVYAN (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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Э.А. Берг, Д.Д. Громенко, А.Р. Янбарисова, И.Д. Громенко, Э.Ф. Бердигулова

Перспективы использования биохимических маркеров при вращении плаценты 133

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Е.А. Соснова, Т.С. Грачёва, Т.А. Демура, М.А. Крот

Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике 143



И.С. Рудакова, Е.М. Шифман, Г.П. Тихова

Факторы риска преждевременной отслойки плаценты: ретроспективное наблюдательное
сравнительное исследование 153



П.М. Самчук, И.Х. Царева, А.И. Ищенко, Э.Л. Азоева

Новорождённые в раннем неонатальном периоде в группе матерей высокого
акушерского и перинатального риска 163



Л.А. Озолина, Т.Н. Савченко, Е.Д. Головки

Коррекция железодефицитных состояний при аномальных маточных кровотечениях 173

Галеева С.А., Фаткуллина И.Б., Гареев Е.М., Таджибоева Н.А., Стеценко Н.А., Лазарева А.Ю., Ситдикова Д.Г.

Презклампсия в анамнезе: влияние показателей биохимического скрининга
первого триместра PAPP-A и ХГЧ на прогнозирование рецидива 181



CONTENTS

LITERATURE REVIEWS

Al'fiya G. Yaschuk, Il'nur I. Musin, Edvard A. Berg, Dar'ya D. Gromenko, Aliya R. Yanbarisova, Ivan D. Gromenko, Ehnzhe F. Berdigulova

Prospects for the use of biochemical markers in placental in-growth. 133

ORIGINAL STUDY ARTICLES



Elena A. Sosnova, Tat'yana S. Gracheva, Tat'yana A. Demura, Marina A. Krot

Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome 143



Irina S. Rudakova, Efim M. Shifman, Galina P. Tikhova

Risk factors for premature placental abruption: a retrospective observational comparative study 153



Petr M. Samchuk, Inna Kh. Tsaroeva, Anatoliy I. Ishchenko, Evelina L. Azoeva

Newborns in the early neonatal period in a group of mothers at high obstetric and perinatal risk. 163



Lyudmila A. Ozolinya, Tat'yana N. Savchenko, Elizaveta D. Golovko

Correction of iron deficiency in patients with abnormal uterine bleeding. 173

Svetlana A. Galeeva, Irina B. Fatkullina, Evgenii M. Gareev, Nadzhiba A. Tadzhiboeva, Natal'ya A. Stetsenko, Anna Yu. Lazareva, Dinara G. Sitdikova

History of preeclampsia: The significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin in predicting recurrence. 181



DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

Перспективы использования биохимических маркеров при вращании плаценты

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Э.А. Берг, Д.Д. Громенко, А.Р. Янбарисова,
И.Д. Громенко, Э.Ф. Бердигулова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Вращение плаценты — тяжёлая акушерская патология, характеризующаяся инвазивной плацентацией и связанная с высоким риском опасной для жизни массивной кровопотери. Несмотря на широкое применение инструментальных методов исследования, своевременная диагностика вращающейся плаценты до настоящего времени остаётся не решённой проблемой. В данной статье рассмотрены основные существующие биохимические маркеры, которые могут быть использованы для раннего выявления и подтверждения диагноза «вращение плаценты», их специфичность и чувствительность, а также корреляция со сроком беременности. Значимые результаты были установлены для следующих веществ: ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (РАРР-А) в первом триместре, альфа-фетопроtein (АФП) и бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ) во втором триместре, мозговой натрийуретический пептид, антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена I, растворимый Tie-2 (специфичный для эндотелиальных клеток рецептор тирозинкиназы), растворимый рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов. Полученные данные могут свидетельствовать в пользу потенциального использования вышеуказанных биомаркеров в медицинской практике в качестве скринингового метода исследования вращающейся плаценты.

Ключевые слова: вращение плаценты; обзор; биохимические маркеры; ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (РАРР-А); бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ); гипергликозилированный ХГЧ; альфа-фетопроtein (АФП).

Как цитировать:

Ящук А.Г., Мусин И.И., Берг Э.А., Громенко Д.Д., Янбарисова А.Р., Громенко И.Д., Бердигулова Э.Ф. Перспективы использования биохимических маркеров при вращении плаценты // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 133–142.

doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

Prospects for the use of biochemical markers in placental in-growth

Al'fiya G. Yaschuk, Il'nur I. Musin, Edvard A. Berg, Dar'ya D. Gromenko,
Aliya R. Yanbarisova, Ivan D. Gromenko, Ehnzhe F. Berdigulova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Placental in-growth is a severe obstetric pathology characterized by invasive placentation and associated with a high-risk of life-threatening hemorrhage. Despite the widespread use of instrumental methods of examination, timely diagnosis of placental in-growth is a challenging issue. Here, we reviewed the existing biochemical markers used for early detection and confirmation of placental in-growth, their specificity and sensitivity, and correlation with gestational age. Significant results were found for the following substances: pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester, alpha-fetoprotein (AFP) and human beta-chorionic gonadotropin (Beta-hCG) in the second trimester, brain natriuretic peptide, antithrombin III, plasminogen activator inhibitor type I, soluble Tie-2 receptor (endothelial cell-specific tyrosine kinase receptor), and soluble vascular endothelial growth factor receptor-2. Our findings support the use of the aforementioned biomarkers as screening method for placental in-growth in medical practice.

Keywords: placental in-growth; review; biochemical markers; pregnancy-associated plasma protein A; human beta-chorionic gonadotropin; hyperglycosylated human chorionic gonadotropin; alpha-fetoprotein.

To cite this article:

Yaschuk AG, Musin II, Berg EA, Gromenko DD, Yanbarisova AR, Gromenko ID, Berdigulova EF. Prospects for the use of biochemical markers in placental in-growth. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):133–142. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

Received: 20.04.2022

Accepted: 23.06.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Врастание плаценты (*placenta accreta*, PAS) — потенциально опасное для жизни акушерское состояние, характеризующееся инвазивной плацентацией и требующее мультидисциплинарного подхода для определения тактики ведения беременности и родоразрешения [1].

В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты встречаемости врастания плаценты по всему миру. К примеру, ретроспективное исследование М. Higgins и соавт. выявило, что частота *placenta accreta* в Ирландии с 2003 по 2010 год увеличилась с 1,06 на 1000 человек до 2,37 [2]. Подобные изменения связывают с увеличением частоты операции кесарева сечения (КС). Именно хирургическое родоразрешение стало наиболее частой причиной нарушений гистоархитектоники стенок матки, что достоверно увеличивает риск аномально инвазивной плацентации [3].

В Российской Федерации частота операций КС довольно высока — в 2017 году она составила 29,24%, в 2018 — 30,05%, в 2019 — 30,12% [4, 5].

Несмотря на эволюцию стратегий лечения, при *placenta accreta* в 40% случаев требуется массивное переливание крови, и материнская смертность по-прежнему составляет 6–7% [6]. Кроме того, в современном акушерстве данная патология стала ведущей причиной выполнения гистерэктомий. В ходе масштабного исследования, проведенного в 2004–2010 и 2011–2014 годах, было выявлено не только общее увеличение частоты акушерских гистерэктомий (с 0,8 до 1,5‰), но и возрастание их количества по поводу врастания плаценты (с 20,0 до 77,8%) [7].

Группу беременных с подозрением на врастание плаценты определяют как группу высокого перинатального риска, и их ведение и родоразрешение необходимо проводить в учреждении родовспоможения 3-го уровня. Однако самое необходимое и важное для выполнения органосохраняющей операции при *placenta accreta* (лапаротомия, резекция стенки матки и последующая метропластика) — это проведение родоразрешения подготовленной мультидисциплинарной командой специалистов, владеющих оборудованием и навыками проведения комплексного хирургического гемостаза и метропластики [8].

Вышеперечисленные условия ограничивают широкое применение органосохраняющих операций у данной группы пациенток. Для улучшения материнских и перинатальных исходов, своевременной маршрутизации беременных необходимо уже в антенатальном периоде заподозрить врастание плаценты.

В качестве основного диагностического исследования при подозрении на PAS в последние годы широко применяется методика ультразвукового исследования (УЗИ), а именно: серовишечная эхография с цветовой доплеровской визуализацией (CDI) и трёхмерной (3D) энергетической доплеровской сонографией, повышающими чувствительность ультразвука [9, 10]. Однако

чувствительность и специфичность данных методов достигают 90% лишь при выполнении их опытными врачами ультразвуковой диагностики [11, 12]. Главная проблема при выполнении УЗИ — это диагностическая точность отдельных признаков, так как некоторые из них являются только следствием повреждения миометрия в результате предшествующего КС, другие встречаются крайне редко, а отсутствие каких бы то ни было данных не исключает диагноза «врастание плаценты» [13–15].

И, несмотря на широкое применение инструментальных методов исследования, таких как УЗИ и МРТ, от 1/2 до 2/3 всех случаев врастания плаценты остаются недиагностированными [16–18].

Таким образом, существует необходимость в разработке и изучении методов улучшения антенатальной диагностики *placenta accreta*, особенно в первом триместре. Цель данного обзора — оценить существующие данные о биомаркерах, связанных с врастанием плаценты, и механизмах, обуславливающих изменения их значений.

В статье проведён анализ литературных источников с 1992 по 2021 год по данной теме в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, РИНЦ.

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН А ПЛАЗМЫ (PAPP-A)

PAPP-A — маркер плацентарных синцитиотрофобластов, и снижение его уровня в сыворотке крови может служить показателем ранней плацентарной дисфункции [19]. Низкий уровень PAPP-A (менее либо равный 0,4–0,5-кратному среднему значению — МоМ) связан с повышенным риском развития преэклампсии, низкой массы тела при рождении, потери беременности и преждевременных родов, и все эти факторы связаны с аномальной инвазией трофобласта и развитием плаценты [20]. В ряде исследований показано, что повышенный уровень PAPP-A в первом триместре беременности связан с врастанием плаценты (табл. 1).

Уже в 2013 году исследователи N. Desai и соавт. выявили значимую корреляцию между низким уровнем PAPP-A и врастанием плаценты [21]. O. Thompson и соавт. также доказали взаимосвязь снижения данного маркера с *placenta accreta*, они исследовали кровь 516 беременных женщин в первом триместре, среди которых у 155 отмечено предлежание плаценты, а у 17 пациенток в последующем гистологически был подтверждён диагноз врастания плаценты [22]. К схожим выводам пришли и B. Büke с соавт. и G.A. Penzhoyan с соавт. в 2018 и 2019 гг. соответственно [23, 24]. Статистически значимые результаты в своей диссертации продемонстрировал наш соотечественник В.А. Боровков, однако в его работе в отличие от других исследований забор крови беременных женщин был произведён как в первом, так и во втором триместре

Таблица 1. Исследования уровня PAPP-A в первом триместре беременности**Table 1.** Studies of PAPP-A levels in the first trimester of pregnancy

Год	Авторы	Всего исследуемых	Опытная группа (число женщин с PAS)	Значение МоМ	
				опытная группа	контрольная группа
2013	Desai N., Krantz D., Roman A., et al. [21]	82 (66 — с предлежанием плаценты)	16	1,68	0,98
2015	Thompson O., Otigbah C., Nnochiri A., Sumithran E., Spencer K. [22]	516 (344 здоровы, 155 — с предлежанием плаценты)	17	1,22	1,01
2018	Büke B., Akkaya H., Demir S., et al. [23]	88 (69 — с предлежанием плаценты)	19	1,2	0,865
2019	Penzhoyan G.A., Makukhina T.B. [24]	64 (39 — здоровы, 23 — с предлежанием плаценты)	25	1,3	1,07
2020	Боровков В.А. [25]	179 (112 — здоровы)	67	1,59	1,11
2021	Wang F., Chen S., Wang J., et al. [26]	177 (112 — здоровы, 30 — с предлежанием плаценты)	35	1,39	0,98

Примечание. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (врастание плаценты).

Note. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (placenta accreta).

при поздней явке в женскую консультацию [25]. Последние данные в 2021 году опубликованы командой учёных — F. Wang и соавт.; при анализе уровня PAPP-A в крови 177 женщин авторы выявили достоверные различия между значениями маркера в опытной и контрольной группах, а также в группе сравнения (с предлежанием плаценты) ($p < 0,001$; $p = 0,009$, соответственно) [26].

БЕТА-ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА (β-ХГЧ)

ХГЧ — это гликопротеин, состоящий из 244 аминокислот, с молекулярной массой 36,7 кДа, который вырабатывается синцитиотрофобластом и поддерживает беременность, стимулируя синтез прогестерона в жёлтом теле [27].

Протеолитическое расщепление макрофагами трофобласта дестабилизирует молекулу, в результате чего образуется свободный β-ХГЧ, который и выделяется в материнский кровоток [28]. Эта молекула не только влияет на поддержание функции жёлтого тела, но и способствует ангиогенезу и дифференциации трофобласта, что позволяет рассматривать его как маркер плацентации [29, 30].

Низкие показатели данного биомаркера (менее 0,5 МоМ) практически значимы только в первом триместре и сопряжены с низкой массой новорождённого и повышенным риском самопроизвольного выкидыша [31].

Увеличение уровня свободного β-ХГЧ в первом триместре не имеет патогномического значения, в то время

как подобное изменение во втором триместре (более 2–4 МоМ) достоверно коррелирует с многочисленными осложнениями, такими, как преждевременное созревание плаценты, ретроплацентарные гематомы и низкое плодово-плацентарное соотношение (вес плода, делённый на вес плаценты, — маркер, используемый в качестве показателя эффективности плацентарного питания). Повышение уровня β-ХГЧ может быть связано с пролиферацией цитотрофобласта, вызванной гипоксией из-за снижения перфузии плаценты, что было зафиксировано в гистологических исследованиях [32].

Подобная корреляция выявлена в нескольких исследованиях (табл. 2)

В 2014 году группа ученых — J. Zhou и соавт. исследовали концентрацию внеклеточного β-ХГЧ мРНК и выявили, что этот показатель значительно выше у женщин с *placenta accreta* (3,65; 2,78–7,19), чем у женщин с предлежанием плаценты (0,94; 0,00–2,97) или с нормальной плацентацией (1,00; 0,00–2,69) (тест Стила–Двасса, $p < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно) [33].

O. Thompson и соавт. в 2015 году и B. Büke и соавт. в 2018 году, исследовав уровень свободного β-ХГЧ у беременных в первом триместре, пришли к противоположным статистически значимым результатам [22, 23]. Вероятно, дальнейшие работы с большей когортой исследуемых пациенток помогут более точно выяснить прогностически значимые референсные значения данного биомаркера в этом периоде.

Работы В.А. Боровкова и А. Berezowsky и соавт. подтвердили взаимосвязь β-ХГЧ с врастанием плаценты, но стоит отметить, что и в этих работах средний показатель опытной группы хотя и был выше показателя

Таблица 2. Исследования уровня β -ХГЧ в первом и втором триместрах беременности**Table 2.** Studies of the level of β -hCG in the first and second trimesters of pregnancy

Год	Авторы	Всего исследуемых	Опытная группа (число женщин с PAS)	Значение МоМ, опытная группа	Значение МоМ, контрольная группа	Триместр
2014	Zhou J., Li J., Yan P., et al. [33]	68 (35 – здоровы, 21 – с предлежанием плаценты)	12	3,65	1,0 (0,94 – с предлежанием плаценты)	Второй
2015	Thompson O., Otigbah C., Nnochiri A., Sumithran E., Spencer K. [22]	516 (344 – здоровы, 155 – с предлежанием плаценты)	17	0,81	1,04	Первый
2018	Büke B., Akkaya H., Demir S., et al. [23]	88 (69 – с предлежанием плаценты)	19	1,42	0,93	Первый
2019	Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. [34]	301 (64 – с вращением, 66 – с предлежанием плаценты, 17 – с предлежанием плаценты и вращением, 153 – здоровы)	147 (64 – с вращением, 66 – с предлежанием плаценты, 17 – с предлежанием и вращением плаценты)	1,36	1,02	Второй
2020	Borovkov V.A. [25]	216 (145 – здоровы)	71	1,27	1,04	Первый и второй

Примечание. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (врастание плаценты).

Note. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (placenta accreta).

контрольной группы, но все же находился в пределах нормы [25, 34].

ГИПЕРГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ХГЧ

Некоторое время перспективным прогностическим маркером считался гипергликозилированный ХГЧ (h-ХГЧ), высвобождаемый клетками вневорсинчатого трофобласта человека и стимулирующий его инвазию [35]. Его предложили в качестве биомаркера гестационных трофобластических заболеваний, таких как хориокарцинома. При нормальной беременности концентрация h-ХГЧ в материнской сыворотке снижается с течением беременности, в то время как концентрация β -ХГЧ в материнской крови увеличивается с 9-й по 11-ю неделю беременности, а затем снижается [3].

В 2020 году A. Al-Khan и соавт. предположили, что аномальная инвазия, характерная для PAS, приведёт к повышенной концентрации h-ХГЧ в материнском кровотоке, однако в ходе исследования не выявили достоверных различий между группами и пришли к выводу, что дальнейшая оценка этого биомаркера не оправдана [36].

B.D. Einerson и соавт. получили неожиданные результаты: во втором и третьем триместрах беременности у пациенток с *placenta accreta* этот маркер был ниже, чем в контроле, таким образом, h-ХГЧ показал крайне скромные возможности в качестве диагностического теста для PAS [37].

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН (АФП)

Альфа-фетопроtein вырабатывается желточным мешком и печенью плода в период внутриутробного развития. Считается, что он представляет собой фетальный аналог сывороточного альбумина, связывается с медью, никелем, жирными кислотами и билирубином и существует в мономерной, димерной и тримерной формах [38]. Уровень АФП в материнской плазме достигает пика к концу первого триместра беременности, а затем снижается. Необъяснимо высокие уровни АФП в материнской сыворотке во втором триместре связаны с неблагоприятными исходами беременности, и это привело к дальнейшим исследованиям этого маркера с целью изучения любой ассоциации между его повышенным уровнем во втором триместре и PAS, и все они выявили их корреляцию (табл. 3).

ДРУГИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

В 2016 году A.O. Ersoy и соавт. заключили, что уровень мозгового натрийуретического пептида значительно выше у пациенток с вращением плаценты по сравнению с контрольной группой беременных без патологий и с предлежанием плаценты [40].

S.A. Shainker и соавт., используя иммуноферментный анализ, выявили изменения по сравнению с контрольной

Таблица 3. Исследования уровня альфа-фетопротеина (АФП) во втором триместре беременности
Table 3. Studies of the level of alpha-fetoprotein (AFP) in the second trimester of pregnancy

Год	Авторы	Всего исследуемых	Опытная группа (число пациенток с PAS)	МоМ, опытная группа	МоМ, контрольная группа
2016	Oztas E., Ozler S., Caglar A.T., Yucel A. [39]	316 (204 – с предлежанием плаценты, контрольная группа)	112 (51 – PAS установлено в ходе операции, и 61 – PAS установлено консервативно)	1,28 1,18	0,87
2019	Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. [34]	301 (64 – с вращением плаценты, 66 – с предлежанием, 17 – с предлежанием плаценты и вращением, 153 – здоровы)	147 (64 – с вращением плаценты, 66 – с предлежанием, 17 – с предлежанием и вращением плаценты)	1,17	1,08
2020	Боровков В.А. [25]	64 (47 – здоровы)	17	1,31	1,2

Примечание. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (врастание плаценты).
Note. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (placenta accreta).

группой следующих показателей: средней концентрации антитромбина III (240,4 мг/мл против 150,3 мг/мл в контрольной группе; $p=0,002$), медианы концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (4,1 нг/мл против 7,1 нг/мл в контрольной группе; $p < 0,001$), растворимого Tie-2 (13,5 нг/мл против 10,4 нг/мл в контрольной группе; $p=0,02$), растворимого рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (9,0 нг/мл против 5,9 нг/мл в контрольной группе; $p=0,003$) [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностически перспективными биохимическими маркерами в отношении ранней антенатальной диагностики врастания плаценты признаны РАРР-А в первом триместре, АФП и β -ХГЧ во втором триместре. Также потенциально в роли биомаркеров можно рассматривать мозговой натрийуретический пептид, антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена-1, растворимый Tie-2 и растворимый рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов. Гипергликолизированный ХГЧ не доказал свою значимость в качестве маркера врастания плаценты. Необходимо проводить больше исследований для определения точных референсных значений уже выявленных показателей, а также внедрение этих

знаний в практическое употребление. Выявление новых маркеров всё так же остаётся актуальной задачей современности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ /
ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta // *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 120, N 1. P. 207–211. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262e340

2. Higgins M.F., Monteith C., Foley M., O’Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013. Vol. 171, N 1. P. 54–56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.030

3. Hull A.D., Moore T.R. Multiple repeat cesareans and the threat of placenta accreta: incidence, diagnosis, management // *Clin Perinatol.* 2011. Vol. 38, N 2. P. 285–296. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.010

4. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва, 2018. 107 с.

5. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва, 2019. 107 с.
6. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine; Belfort M.A. Placenta accreta // *Am J Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 203, N 5. P. 430–439. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.013
7. Pan X.Y., Wang Y.P., Zheng Z., et al. A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta Accreta // *Chin Med J (Engl).* 2015. Vol. 128, N 16. P. 2189–2193. doi: 10.4103/0366-6999.162508
8. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов, Федерация анестезиологов и реаниматологов. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. Москва, 2018.
9. Jauniaux E., Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, N 1. P. 27–36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050
10. Jauniaux E., Bhide A., Kennedy A., et al. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening // *Int J Gynaecol Obstet.* 2018. Vol. 140, N 3. P. 274–280. doi: 10.1002/ijgo.12408
11. Finberg H.J., Williams J.W. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section // *J Ultrasound Med.* 1992. Vol. 11, N 7. P. 333–343. doi: 10.7863/jum.1992.11.7.333
12. Comstock C.H., Love J.J. Jr, Bronsteen R.A., et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. Vol. 190, N 4. P. 1135–1140. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.024
13. Zosmer N., Jauniaux E., Bunce C., et al. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders // *Int J Gynaecol Obstet.* 2018. Vol. 140, N 3. P. 326–331. doi: 10.1002/ijgo.12389
14. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G., et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a // *BJOG.* 2019. Vol. 126, N 1. P. e1–e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum // *Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 132, N 6. P. e259–e275. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983
16. Bailit J.L., Grobman W.A., Rice M.M., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly Adherent Placenta Treatments and Outcomes // *Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 125, N 3. P. 683–689. doi: 10.1097/AOG.0000000000000680
17. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study // *BJOG.* 2014. Vol. 121, N 1. P. 62–70; discuss. 70–71. doi: 10.1111/1471-0528.12405
18. Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M., et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries // *BJOG.* 2016. Vol. 123, N 8. P. 1348–1355. doi: 10.1111/1471-0528.13547
19. Krantz D., Goetzl L., Simpson J.L., et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. Vol. 191, N 4. P. 1452–1458. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.068
20. Smith G.C.S., Stenhouse E.J., Crossley J.A., et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, N 4. P. 1762–1767. doi: 10.1210/jcem.87.4.8430
21. Desai N., Krantz D., Roman A., et al. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta // *Prenat Diagn.* 2014. Vol. 34, N 2. P. 159–162. doi: 10.1002/pd.4277
22. Thompson O., Otiqbah C., Nnochiri A., Sumithran E., Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation // *BJOG.* 2015. Vol. 122, N 10. P. 1370–1376. doi: 10.1111/1471-0528.13298
23. Büke B., Akkaya H., Demir S., et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, N 1. P. 59–62. doi: 10.1080/14767058.2016.1275546
24. Penzhoyan G.A., Makukhina T.B. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders // *J Perinat Med.* 2019. Vol. 48, N 1. P. 21–26. doi: 10.1515/jpm-2019-0261
25. Боровков В.А. Поэтапное прогнозирование вставания плаценты у женщин с рубцом на матке : дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2020. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/poetapnoe-prognozirovanie-vrastaniya-platsenty-u-zhenshchin-s-rubtsom-na-matke>? Дата обращения: 15.06.2022.
26. Wang F., Chen S., Wang J., et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study // *Arch Gynecol Obstet.* 2021. Vol. 303, N 3. P. 645–652. doi: 10.1007/s00404-020-05960-1
27. Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers // *Dis Markers.* 2018. Vol. 2018. P. 1507674. doi: 10.1155/2018/1507674
28. Cole L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules // *Reprod Biol Endocrinol.* 2010. Vol. 8. P. 102. doi: 10.1186/1477-7827-8-102
29. Berndt S., Perrier d'Hauterive S., Blacher S., et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium // *FASEB J.* 2006. Vol. 20, N 14. P. 2630–2632. doi: 10.1096/fj.06-5885fje
30. Handschuh K., Guibourdenche J., Tsatsaris V., et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148, N 10. P. 5011–5019. doi: 10.1210/en.2007-0286
31. Hung T.H., Shau W.Y., Hsieh C.C., et al. Risk factors for placenta accreta // *Obstet Gynecol.* 1999. Vol. 93, N 4. P. 545–550. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00460-8

32. Dreux S., Salomon L.J., Muller F., Goffinet F., Oury J.F.; ABA Study Group, Sentilhes L. Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta // *Prenat Diagn*. 2012. Vol. 32, N 10. P. 1010–1012. doi: 10.1002/pd.3932
33. Zhou J., Li J., Yan P., et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete // *Placenta*. 2014. Vol. 35, N 9. P. 691–695. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.007
34. Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study // *Fetal Diagn Ther*. 2019. Vol. 46, N 3. P. 187–192. doi: 10.1159/000492829
35. Guibourdenche J., Handschuh K., Tsatsaris V., et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95, N 10. P. E240–E244. doi: 10.1210/jc.2010-0138
36. Al-Khan A., Youssef Y.H., Feldman K.M., et al. Biomarkers of abnormally invasive placenta // *Placenta*. 2020. Vol. 91. P. 37–42. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.007
37. Einerson B.D., Straubhar A., Soisson S., et al. Hyperglycosylated hCG and Placenta Accreta Spectrum // *Am J Perinatol*. 2019. Vol. 36, N 1. P. 22–26. doi: 10.1055/s-0038-1636501
38. Waller D.K., Lustig L.S., Smith A.H., Hook E.B. Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome // *Epidemiology*. 1993. Vol. 4, N 5. P. 471–476. doi: 10.1097/00001648-199309000-00014
39. Oztas E., Ozler S., Caglar A.T., Yucel A. Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy // *Kaohsiung J Med Sci*. 2016. Vol. 32, N 11. P. 579–585. doi: 10.1016/j.kjms.2016.08.011
40. Ersoy A.O., Oztas E., Ozler S., et al. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. Vol. 29, N 24. P. 4020–4024. doi: 10.3109/14767058.2016.1152576
41. Shainker S.A., Silver R.M., Modest A.M., et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics // *Am J Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 223, N 3. P. 433.e1–433.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.019

REFERENCES

1. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):207–211. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262e340
2. Higgins MF, Monteith C, Foley M, O'Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):54–56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.030
3. Hull AD, Moore TR. Multiple repeat cesareans and the threat of placenta accreta: incidence, diagnosis, management. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):285–296. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.010
4. Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. Main indicators of maternal and child health, the service activities of child welfare and obstetrics in the Russian Federation. Moscow; 2018. (In Russ).
5. Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. Main indicators of maternal and child health, the service activities of child welfare and obstetrics in the Russian Federation. Moscow; 2019. (In Russ).
6. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine; Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):430–439. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.013
7. Pan XY, Wang YP, Zheng Z, et al. A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta Accreta. *Chin Med J*. (Engl). 2015;128(16):2189–2193. doi: 10.4103/0366-6999.162508
8. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Obstetrical Anesthesiologists and Intensivists Association, Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Prevention, management algorithm, anesthesia and intensive therapy for postpartum bleeding. Clinical guidelines*. Moscow; 2018. (In Russ).
9. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):27–36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050
10. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, et al. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(3):274–280. doi: 10.1002/ijgo.12408
11. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med*. 1992;11(7):333–343. doi: 10.7863/jum.1992.11.7.333
12. Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA, et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1135–1140. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.024
13. Zosmer N, Jauniaux E, Bunce C, et al. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(3):326–331. doi: 10.1002/ijgo.12389
14. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG*. 2019;126(1):e1–e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e259–e275. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983
16. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):683–689. doi: 10.1097/AOG.0000000000000680
17. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG*. 2014;121(1):62–70; discussion 70–71. doi: 10.1111/1471-0528.12405
18. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results

from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG*. 2016;123(8):1348–1355.

doi: 10.1111/1471-0528.13547

19. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1452–1458. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.068

20. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762–1767. doi: 10.1210/jcem.87.4.8430

21. Desai N, Krantz D, Roman A, et al. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):159–162. doi: 10.1002/pd.4277

22. Thompson O, Otiqbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG*. 2015;122(10):1370–1376. doi: 10.1111/1471-0528.13298

23. Büke B, Akkaya H, Demir S, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(1):59–62. doi: 10.1080/14767058.2016.1275546

24. Penzhoyan GA, Makukhina TB. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J Perinat Med*. 2019;48(1):21–26. doi: 10.1515/jpm-2019-0261

25. Borovkov VA. *Poetapnoe prognozirovanie vrastaniya platsenty u zhenshchin s rubtsom na matke* [dissertation]. Barnaul; 2020. Available from: <https://www.dissercat.com/content/poetapnoe-prognozirovanie-vrastaniya-platsenty-u-zhenshchin-s-rubtsom-na-matke?> (In Russ).

26. Wang F, Chen S, Wang J, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):645–652. doi: 10.1007/s00404-020-05960-1

27. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis Markers*. 2018;2018:1507674. doi: 10.1155/2018/1507674

28. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(1):102. doi: 10.1186/1477-7827-8-102

29. Berndt S, Perrier d'Hauterive S, Blacher S, et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activa-

tion on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J*. 2006;20(14):2630–2632. doi: 10.1096/fj.06-5885fje

30. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Endocrinology*. 2007;148(10):5011–5019. doi: 10.1210/en.2007-0286

31. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, et al. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):545–550. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00460-8

32. Dreux S, Salomon LJ, Muller F, Goffinet F, Oury JF; ABA Study Group, Sentilhes L. Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):1010–1012. doi: 10.1002/pd.3932

33. Zhou J, Li J, Yan P, et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete. *Placenta*. 2014;35(9):691–695. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.007

34. Berezowsky A, Pardo J, Ben-Zion M, Wiznitzer A, Aviram A. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(3):187–192. doi: 10.1159/000492829

35. Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):E240–E244. doi: 10.1210/jc.2010-0138

36. Al-Khan A, Youssef YH, Feldman KM, et al. Biomarkers of abnormally invasive placenta. *Placenta*. 2020;91:37–42. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.007

37. Einerson BD, Straubhar A, Soisson S, et al. Hyperglycosylated hCG and Placenta Accreta Spectrum. *Am J Perinatol*. 2019;36(1):22–26. doi: 10.1055/s-0038-1636501

38. Waller DK, Lustig LS, Smith AH, Hook EB. Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome. *Epidemiology*. 1993;4(5):471–476. doi: 10.1097/00001648-199309000-00014

39. Oztas E, Ozler S, Caglar AT, Yucel A. Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:579–585. doi: 10.1016/j.kjms.2016.08.011

40. Ersoy AO, Oztas E, Ozler S, et al. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):4020–4024. doi: 10.3109/14767058.2016.1152576

41. Shaanker SA, Silver RM, Modest AM, et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):433.e1–433.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.019

ОБ АВТОРАХ

***Громенко Дарья Дмитриевна**, студентка;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

Ящук Альфия Галимовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

AUTHORS INFO

***Dar'ya D. Gromenko**, student;
address: 450008, Republic of Bashkortostan, Ufa,
Lenin str., 3, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

Al'fiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-2645-1662;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Мусин Ильнур Ирекович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Берг Эдвард Александрович, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-7796>;
e-mail: nucleardeer@gmail.com

Янбарисова Алия Ринатовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Громенко Иван Дмитриевич, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>;
e-mail: z28ivan@mail.ru

Бердигулова Энже Филюсовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Il'nur I. Musin, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Ehdvard A. Berg, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-7796>;
e-mail: nucleardeer@gmail.com

Aliya R. Yanbarisova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Ivan D. Gromenko, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>;
e-mail: z28ivan@mail.ru

Ehnzhe F. Berdigulova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151>

Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике

Е.А. Соснова, Т.С. Грачёва, Т.А. Демура, М.А. Крот

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одно из наиболее часто встречаемых в современных условиях у женщин заболеваний. Ведущими его признаками являются овариальная дисфункция (нерегулярный менструальный цикл, ановуляция), гиперандрогения, а также поликистозная морфология яичников. Основным макроскопический признак — двустороннее увеличение яичников с множественными кистозно-атрезирующими фолликулами. При хирургическом лечении наряду с осмотром проводят биопсию яичников, что позволяет точно поставить диагноз и выбрать тактику дальнейшего лечения.

Цель исследования — анализ морфологической верификации диагноза «СПКЯ».

Материалы и методы. Авторы проанализировали клиническую трактовку специалистами-патоморфологами диагноза СПКЯ на примере 121 пациентки, поступившей в стационары Москвы для хирургического лечения.

Исходно диагноз СПКЯ установлен на этапе амбулаторного обследования пациенток. Таким образом, в исследование включили 121 женщину репродуктивного возраста с входящим диагнозом «СПКЯ» при исключении прочих факторов бесплодия и нарушений менструальной функции. Критерии отбора: входящий диагноз для госпитализации — СПКЯ, исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и мужского фактора бесплодия. Интраоперационно у всех пациенток ($n=121$) проводили забор материала для гистологического исследования.

Пациенток направляли для лечения в гинекологические хирургические стационары: в городскую клиническую больницу направлены 54 женщины (1-я группа); в научно-исследовательский центр — 48 женщин (2-я группа); в коммерческую клинику обратились 19 женщин (3-я группа). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA Base с применением параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, медианы и процентиля показателей. Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стюдента. Точные 95% доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах — при помощи критерия хи-квадрат.

Ввиду того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (p^2) и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. Проанализированы результаты гистологического заключения у 121 (100%) женщины репродуктивного возраста с клиническим диагнозом «СПКЯ» после хирургического лечения. После первичного анализа клинический диагноз СПКЯ не был подтверждён гистологическим исследованием у 78 (64%) пациенток, а гистологические заключения «СПКЯ» или «нельзя исключить СПКЯ» получены только для 43 (36%) женщин. Повторный пересмотр гистологического материала от 43 женщин с условно подтверждённым морфологическим диагнозом СПКЯ позволил нам выделить две группы пациенток: 1-ю группу с типичной гистологической картиной СПКЯ ($n=6$, или 14%) и 2-ю группу — с так называемыми СПКЯ-подобными состояниями ($n=37$, или 86%).

Заключение. Установлены выраженные различия между морфологической картиной истинного СПКЯ и СПКЯ-подобных состояний. Таким образом, окончательный диагноз СПКЯ должен быть верифицирован не только на основании клинических и ультразвуковых признаков, но и при обязательном подтверждении морфологическим исследованием биоптатов яичников после хирургического лечения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; морфология яичников; бесплодие; гистология.

Как цитировать:

Соснова Е.А., Грачёва Т.С., Демура Т.А., Крот М.А. Морфологическая картина синдрома поликистозных яичников и ошибки в его диагностике // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 143–151. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151

Рукопись получена: 21.04.2022

Рукопись одобрена: 30.05.2022

Опубликована: 25.09.2022

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151>

Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome

Elena A. Sosnova, Tat'yana S. Gracheva, Tat'yana A. Demura, Marina A. Krot

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

ABSTRACT

INTRODUCTION: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is currently one of the most common diseases in women. Ovarian dysfunction (irregular menstrual cycle and anovulation), hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology are the most frequent manifestations of the syndrome. Its main macroscopic sign is bilateral enlargement of the ovaries with multiple cystic and atretic follicles. Moreover, an ovarian biopsy is usually performed in addition to clinical examination allowing for an accurate diagnosis and management.

AIM: In this study, we sought to analyze the morphological verification of PCOS.

MATERIALS AND METHODS: We analyzed 121 patients admitted to Moscow hospitals for surgical treatment diagnosed of PCOS by pathologists. Initially, PCOS was diagnosed at the outpatient examination. Thus, 121 women of reproductive age were included in the study after excluding tubal-peritoneal factors, male infertility factors, and menstrual dysfunction. Intraoperatively, all patients ($n=121$) were sampled for histological examination.

The patients were referred to different gynecological hospitals: a municipal clinical hospital (group 1, $n=54$), a research center (group 2, $n=48$) and a commercial clinic (group 3, $n=19$). We processed data using parametric and non-parametric methods in the STATISTICA Base software package. Arithmetic means, standard deviations, medians, and percentiles were equally determined. Confidence intervals for the arithmetic mean were determined using on the Student-t distribution. Moreover, we determined the 95% confidence intervals to the frequencies and the significance of differences in frequencies between the groups using binomial distribution and the Chi-square test, respectively.

Some indicators exhibited significantly different distributions from the norm; therefore, non-parametric Mann-Whitney (p^2) and Wilcoxon criteria were further applied. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS: Histological findings in 121 (100%) women of reproductive age with a clinical diagnosis of PCOS after surgical treatment were analyzed. After primary analysis, the clinical diagnosis was not confirmed in 78 (64%) patients, and histological findings of PCOS or PCOS that could not be excluded were obtained for only 43 (36%) women. Re-examination of histological samples from these 43 women let to the identifying of two groups of patients: group 1 with a typical histological pattern of PCOS ($n=6$, 14%) and group 2 with the so-called PCOS-like conditions ($n=37$, 86%).

CONCLUSIONS: Significant differences were found between the morphological pattern of true PCOS and PCOS-like conditions. Thus, the final diagnosis should be made clinically and through imaging, as well as through mandatory morphological examination of ovarian biopsy specimens after surgical treatment.

Keywords: polycystic ovarian syndrome; ovarian morphology; infertility; histology.

To cite this article:

Sosnova EA, Gracheva TS, Demura TA, Krot MA. Morphological pattern and misdiagnosis in polycystic ovarian syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):143–151. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-143-151

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), или синдром Штейна–Левентала, — это заболевание структуры и функции яичников, характеризующееся овариальной гиперандрогенией с нарушением менструальной и генеративной функций. В настоящее время оно остаётся одной из актуальных проблем гинекологической эндокринологии и одной из главных причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста [1]. СПКЯ встречается у женщин репродуктивного возраста, показатели частоты выявления этого заболевания достаточно вариабельны в связи с неоднородностью клинических и эндокринологических проявлений и неоднозначностью их оценки. Следует отметить, что в последнее десятилетие происходит увеличение числа больных, не имеющих типичных проявлений СПКЯ.

Рассматриваемый синдром обуславливает 55–91% случаев ановуляторного бесплодия, что представляет важную проблему как для женщины, так и для общества в целом [2].

Первое гистологическое описание поликистозных яичников сделано еще в 1721 году итальянским врачом Антонио Валлиснери (1661–1730). В 1893 году российский акушер-гинеколог Кронид Фёдорович Славянский (1847–1898) впервые описал клиническую картину СПКЯ [3]. У пациенток с СПКЯ морфофункциональные характеристики яичников имеют ряд особенностей, которые становятся серьёзным препятствием на пути реализации репродуктивной функции у женщин детородного возраста. При СПКЯ наблюдается нарушение процесса фолликулогенеза, происходит задержка формирования фолликулов на антральной стадии, причём количество примордиальных фолликулов остаётся сохранным. Также не происходит инициирования доминантного фолликула, что проявляется нарушением овуляции, изменением морфологической структуры яичника и увеличением его объёма [4]. Микроскопически под утолщённым, фибрированным поверхностным слоем коркового вещества располагаются многочисленные кистозно-атрезирующиеся фолликулы с гиперплазией внутренней теки, жёлтые и белые тела отсутствуют [5].

Цель данного исследования — проанализировать совпадение морфологической верификации диагноза СПКЯ с его клиническим проявлением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирована клиническая трактовка специалистами-патоморфологами диагноза СПКЯ на примере 121 пациентки, поступившей в стационары Москвы для хирургического лечения.

Исходно диагноз СПКЯ поставлен на этапе амбулаторного обследования пациенток. В исследование включили 121 женщину репродуктивного возраста с входящим

диагнозом СПКЯ при исключении прочих факторов бесплодия. Критерии отбора: входящий диагноз для госпитализации — СПКЯ, исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и мужского фактора бесплодия.

На дооперационном этапе все пациентки проходили общеклиническое, клинико-лабораторное и инструментальное (УЗ) обследование. Всем обследованным после получения информированного добровольного согласия на участие в исследовании выполнено хирургическое вмешательство. Интраоперационно у всех пациенток ($n=121$) проводили забор материала для гистологического исследования яичников.

В 1-ю группу вошли 54 пациентки в возрасте от 21 года до 37 лет (средний возраст $28,74 \pm 3,75$ года), направленные в городскую клиническую больницу; во 2-ю группу — 48 женщин в возрасте от 22 до 42 лет (средний возраст $28,81 \pm 3,67$ года), направленных в научно-исследовательский центр; в 3-ю группу — 19 пациенток в возрасте от 25 лет до 41 года (средний возраст $32,89 \pm 3,69$ года), направленных на лечение в коммерческую клинику. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA Base с применением параметрических и непараметрических методов. Рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения, медианы и процентиля показателей. Доверительные границы к среднему арифметическому рассчитывали на основании распределения Стьюдента. Точные 95% доверительные границы к частотам рассчитывали на основании биномиального распределения, достоверность различия частот в группах — при помощи критерия хи-квадрат.

Ввиду того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (p^2) и Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Проведение исследования согласовано Локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 17.12.2021 г. № 2321). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Авторы проанализировали результаты гистологического исследования ткани яичников, полученные у женщин репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ после хирургического лечения. На догоспитальном этапе у всех пациенток ($n=121$) диагноз СПКЯ подтверждён по ультразвуковым (УЗ) критериям. Гистологические исследования проведены у 121 пациентки. После анализа гистологических заключений диагноз СПКЯ не был подтверждён у 78 (64%) пациенток, а гистологические заключения

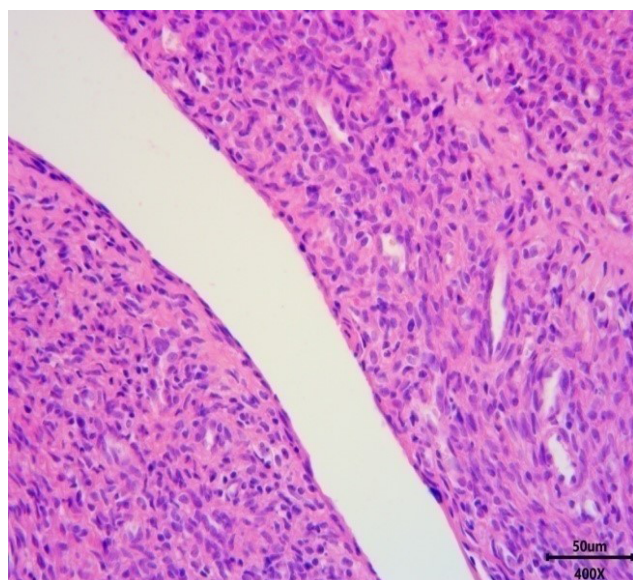
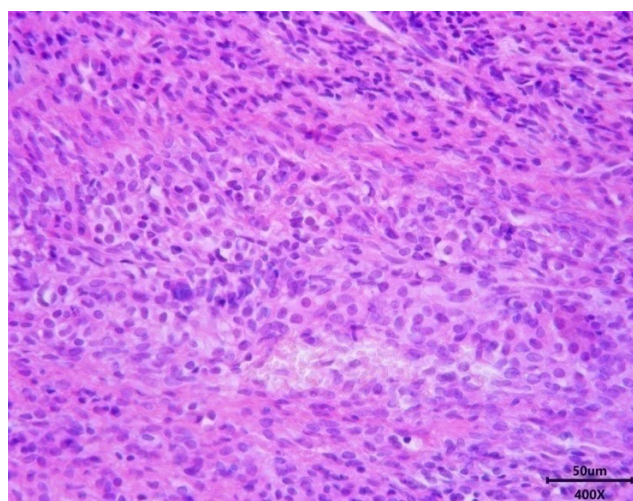
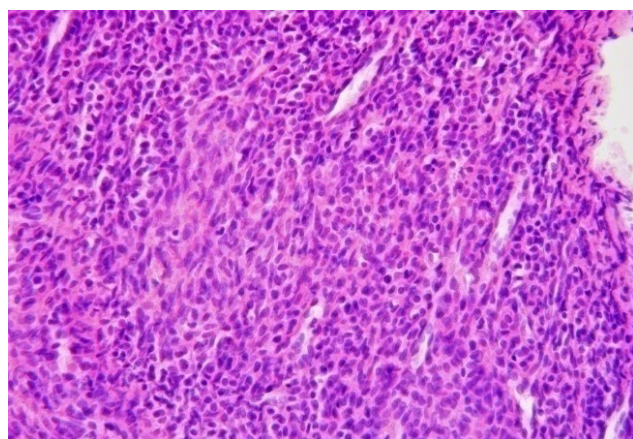
*a**b**c*

Рис. 1. Микроскопическое исследование биоптата яичников: *a* — киста без эпителиальной выстилки; *b* — жёлтое тело с кровоизлиянием; *c* — выраженная гиперклеточность и гиперплазия стромы.

Fig. 1. Microscopic examination of an ovarian biopsy: *a* — cyst without epithelial lining; *b* — yellow body with hemorrhage; *c* — pronounced hypercellularity and stroma hyperplasia.

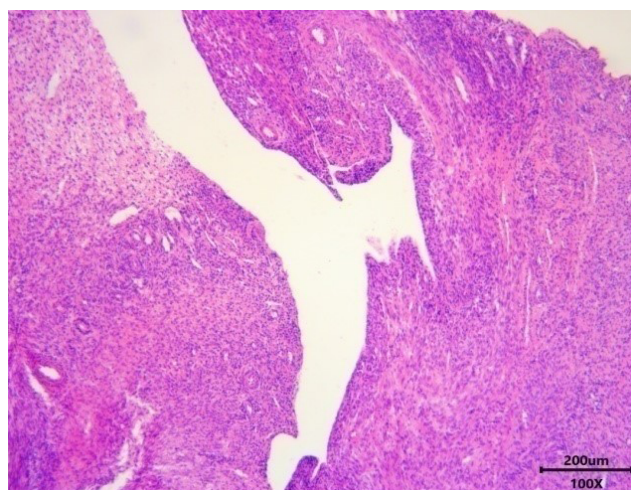
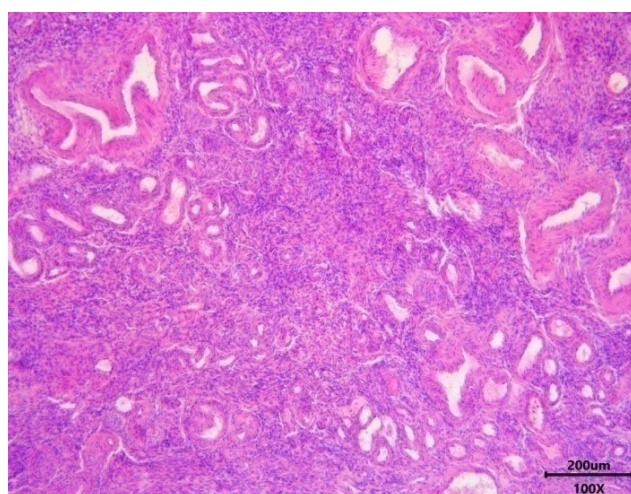
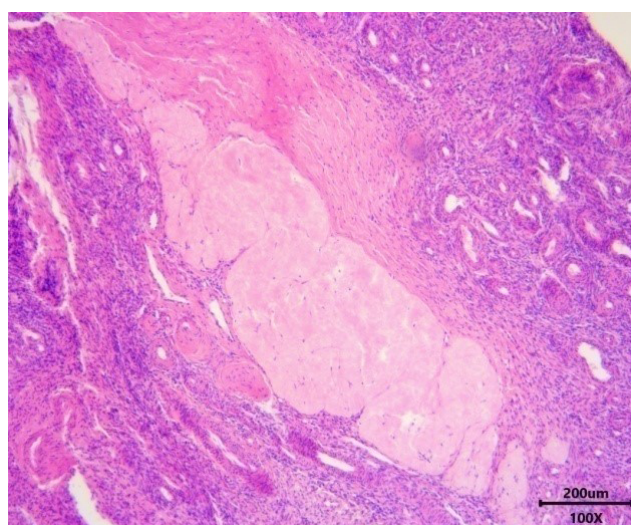
*a**b**c*

Рис. 2. Микроскопическое исследование биоптата яичников: *a* — фолликулярная киста без эпителиальной выстилки; *b* — гиперплазия и склероз стромы с многочисленными склерозированными сосудами; *c* — белое тело.

Fig. 2. Microscopic examination of an ovarian biopsy: *a* — follicular cyst without epithelial lining; *b* — hyperplasia and sclerosis of the stroma with numerous sclerosed vessels; *c* — white body.

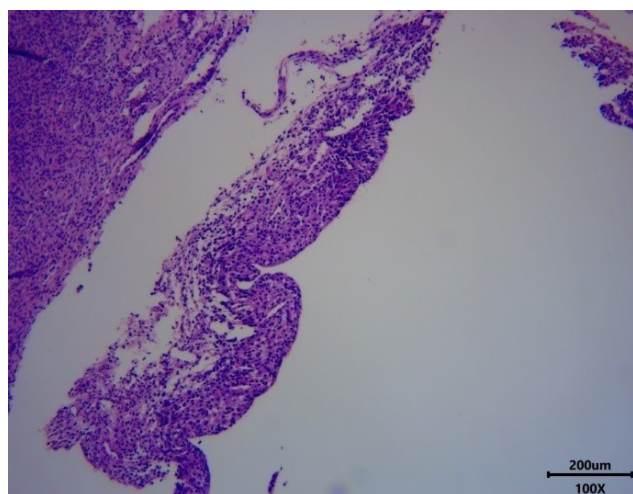
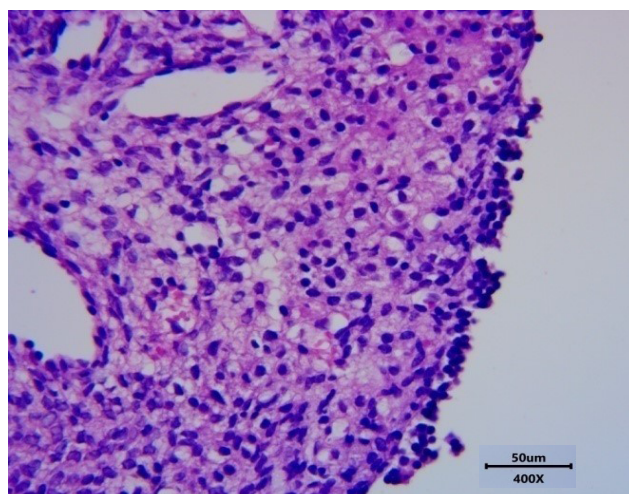
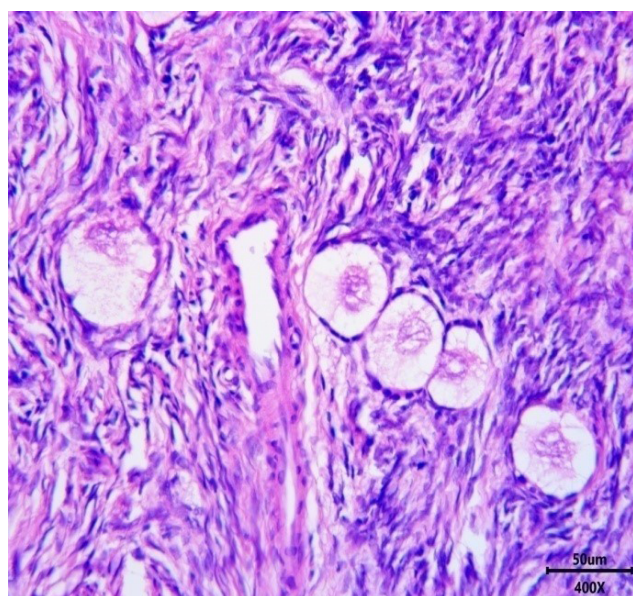
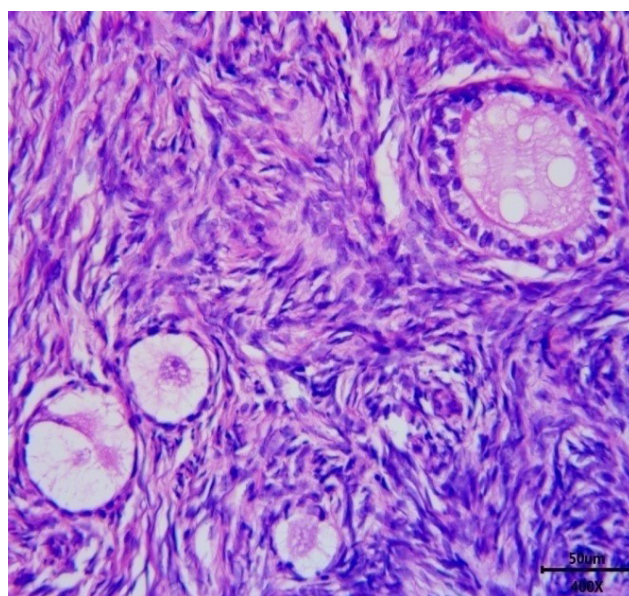
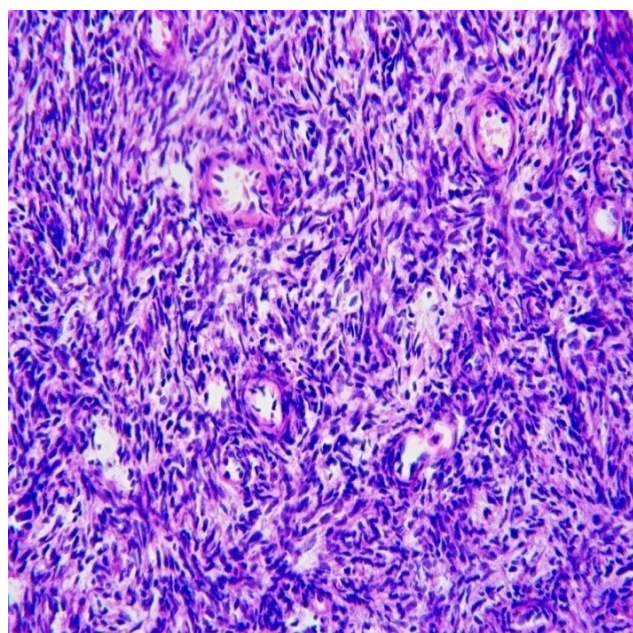
*a**b**c**d**e*

Рис. 3. Микроскопическое исследование биоптата яичника: *a, b* — крупная фолликулярная киста с признаками лютеинизации, выстланная дистрофически изменёнными гранулёзными клетками; *c, d* — многочисленные фолликулы разной степени зрелости; *e* — многочисленные сосуды со склерозированной и утолщённой стенкой, а также склероз стромы.

Fig. 3. Microscopic examination of an ovarian biopsy: *a, b* — a large follicular cyst with signs of luteinization, lined by dystrophically altered granulosa cells; *c, d* — numerous follicles of varying degrees of maturity; *e* — numerous vessels with sclerosed and thickened wall, as well as stroma sclerosis.

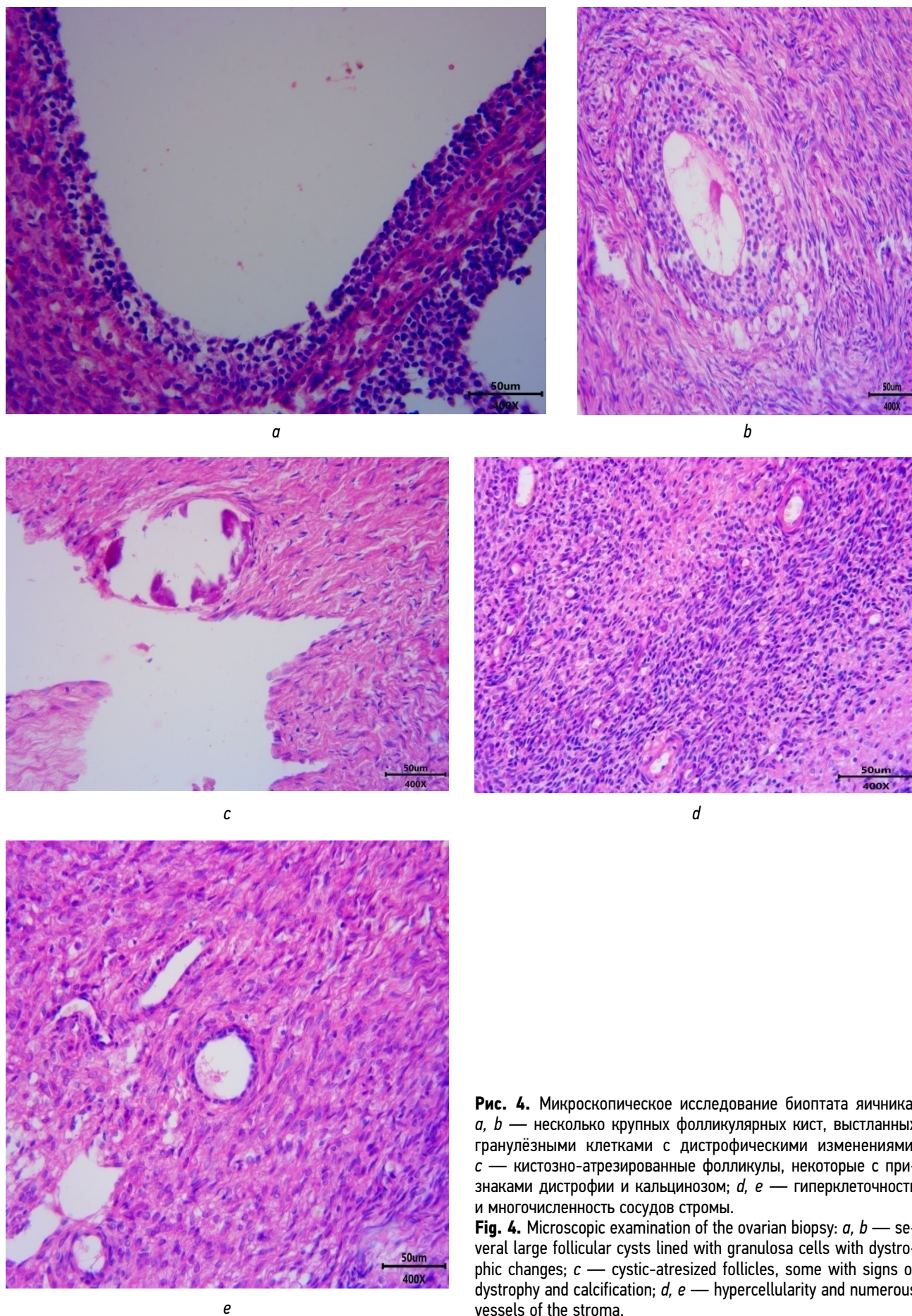


Рис. 4. Микроскопическое исследование биоптата яичника: *a, b* — несколько крупных фолликулярных кист, выстланных гранулёзными клетками с дистрофическими изменениями; *c* — кистозно-атрезированные фолликулы, некоторые с признаками дистрофии и кальцинозом; *d, e* — гиперклеточность и многочисленность сосудов стромы.

Fig. 4. Microscopic examination of the ovarian biopsy: *a, b* — several large follicular cysts lined with granulosa cells with dystrophic changes; *c* — cystic-atresized follicles, some with signs of dystrophy and calcification; *d, e* — hypercellularity and numerous vessels of the stroma.

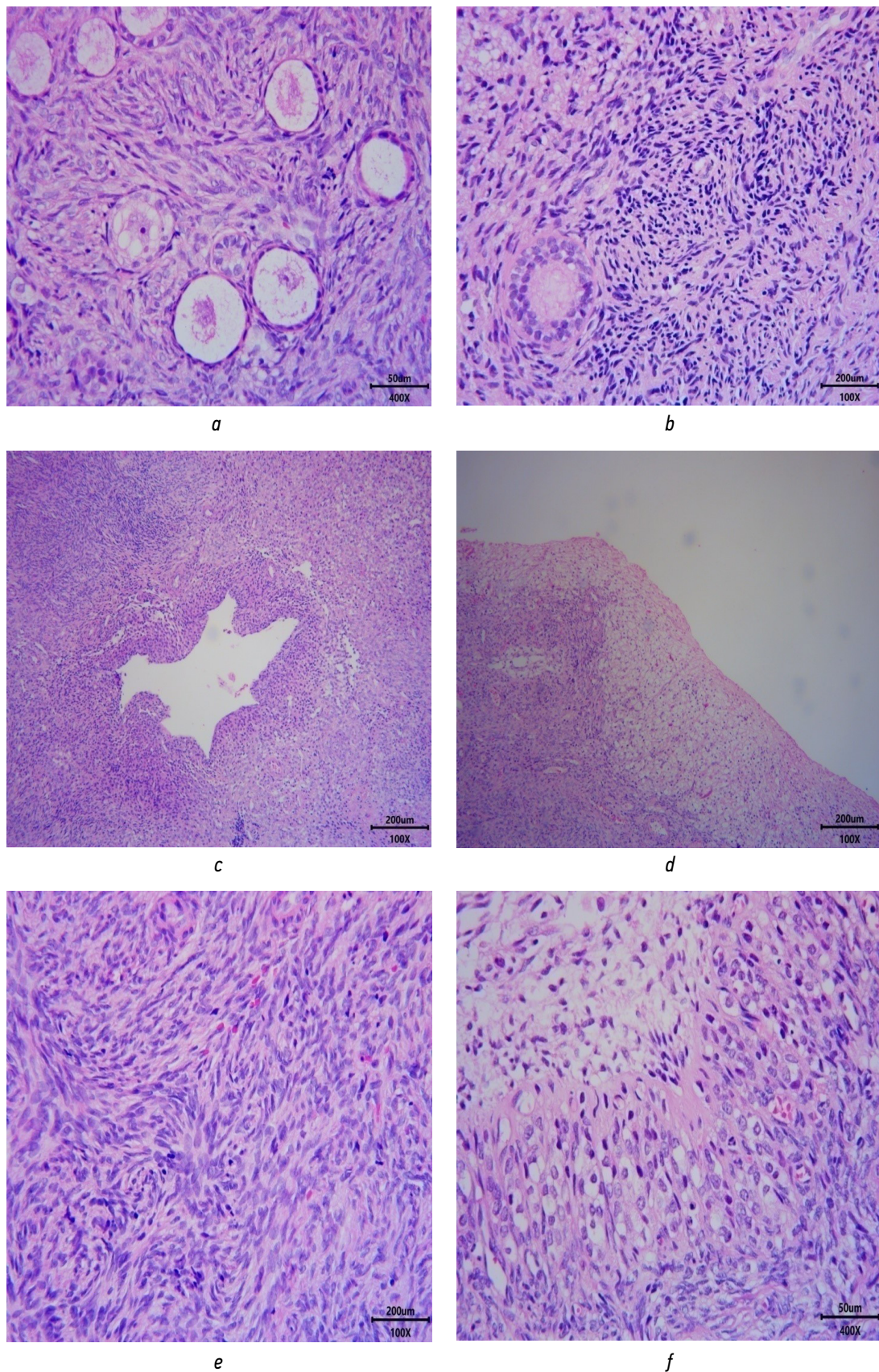


Рис. 5. Микроскопическое исследование биоптата яичников: *a, b* — определяются многочисленные примордиальные фолликулы; *c* — кистозно-атрезированный фолликул, выстланный в несколько слоёв гранулёзными клетками; *d* — жёлтое тело; *e, f* — фиброз стромы.

Fig. 5. Microscopic examination of the ovarian biopsy: *a, b* — numerous primordial follicles are detected; *c* — cystic-atresized follicle lined with granulose cells in several layers; *d* — yellow body; *e, f* — stroma fibrosis.

в виде «СПКЯ» или «нельзя исключить СПКЯ» получены только для 43 (36%) женщин.

К морфологическим макроскопическим признакам СПКЯ относятся увеличенные размеры яичников, сероватый цвет, гладкая поверхность, высокая плотность; на разрезе видны кистозные полости (атретические фолликулы). Микроскопически отмечают значительное утолщение белочной оболочки, дистрофические и атрофические изменения фолликулов, уменьшение числа примордиальных и увеличение числа кистозно-атретических фолликулов, отсутствие зрелых фолликулов и жёлтых тел, выявляются фолликулы различной степени зрелости [6, 7]. Выражены склеротические изменения в корковом, мозговом веществе и сосудах яичников, гиперплазия клеток внутренней оболочки фолликулов. В каждом из яичников типичные для синдрома Штейна–Левентала изменения могут быть неоднородными. При синдроме Штейна–Левентала размеры матки несколько меньше нормы, в эндометрии отмечаются различные изменения — от атрофии до гиперпластических процессов [8, 9].

Совместно с патоморфологами авторы пересмотрели и проанализировали 43 стекла с гистологическим материалом пациенток с условно подтверждённым диагнозом СПКЯ. После повторного пересмотра гистологического материала (стёкол) мы выделили две группы: 1-я — пациентки с типичными гистологическими признаками СПКЯ ($n=6$, или 14%); 2-я — с СПКЯ-подобными состояниями ($n=37$, или 86%). В гистологическом описании препаратов пациенток с СПКЯ-подобными состояниями отсутствовали типичные признаки СПКЯ. Гистологическая картина была представлена фолликулярными кистами без эпителиальной выстилки, гиперплазией, склерозом и фиброзом стромы, многочисленными склерозированными сосудах, белым телом, кистой без эпителиальной выстилки, жёлтым телом с кровоизлиянием, дистрофически изменёнными гранулёзными клетками, многочисленными фолликулами разной степени зрелости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Геворкян М.А., Блинов Д.В., Смирнова С.О. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. Т. 6, № 1. С. 39–49.
3. Balen A.H., Conway G.S., Homburg R., Legro R.S. Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management. London: CRC Press, 2006. 240 p. doi: 10.3109/9780203506158
4. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. Т. 4, № 2. С. 10–15.
5. Лекции по общей патологической анатомии. Учебное пособие / под ред. академика М.А. Пальцева. Москва : ММА им. И.М. Сеченова, 2003. 254 с.

На рисунках 1–5 представлены гистологические картинки стёкол пациенток с СПКЯ-подобными состояниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ совпадений клинического диагноза СПКЯ и его морфофункциональных проявлений позволил обнаружить выраженные различия между истинным СПКЯ и СПКЯ-подобными состояниями. Клинические и УЗ-критерии СПКЯ не всегда позволяют правильно трактовать имеющиеся проявления. По-видимому, в окончательную трактовку диагноза СПКЯ целесообразно по возможности включать морфологическое исследование биоптатов яичников, что позволит существенно снизить частоту неоправданных хирургических вмешательств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

6. Блесманович А.Е., Петров Ю.А., Алехина А.Г. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 4. С. 33–37. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-33-37
7. Hughesdon P.E. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called “hyperthecosis” // Obstet Gynecol Surv. 1982. Vol. 37, N 2. P. 59–77. doi: 10.1097/00006254-198202000-00001
8. Jonard S., Robert Ya., Ardaens Y., Dewailly D. Ovarian Histology, Morphology, and Ultrasonography in the Polycystic Ovary Syndrome. Chapter 16. In: Azziz R., Nestler J.E., Dewailly D., editors. Androgen Excess Disorders in Women. Contemporary Endocrinology. Totowa, NJ: Humana Press, 2007. P. 183–193. doi: 10.1007/978-1-59745-179-6_16

9. Шепелькевич А.П., Барсуков А.Н., Мантачик М.В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников // *ARS MEDICA*. 2012. № 15 (70). С. 98–105.

REFERENCES

1. Savel'yeva GM, Sukhikh GT, Manukhin IB, editors. *Gynecology. National leadership. Short Edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ).
2. Gevorkyan MA, Blinov DV, Smirnova SO. Combined oral contraceptives in treatment of patients with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012;6(1):39–49. (In Russ).
3. Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. *Polycystic Ovary Syndrome. A Guide to Clinical Management*. London: CRC Press; 2006. 240 p. doi: 10.3109/9780203506158
4. Guriev TD. Polycystic ovarian syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2010;4(2):10–15. (In Russ).
5. Pal'tsev MA, editor. *Lectures on General Pathological Anatomy. Study Guide*. Moscow: Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov; 2003. 254 p. (In Russ).
6. Blesmanovich AE, Petrov YuA, Alekhina AG. Syndrom of polycystic ovaries: classics and contemporary nuances. *Health and Education millennium*. 2018;20(4):33–37. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-33-37
7. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37(2):59–77. doi: 10.1097/00006254-198202000-00001
8. Jonard S, Robert Ya, Ardaens Y, Dewailly D. Ovarian Histology, Morphology, and Ultrasonography in the Polycystic Ovary Syndrome. Chapter 16. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen Excess Disorders in Women. Contemporary Endocrinology*. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. P. 183–193. doi: 10.1007/978-1-59745-179-6_16
9. Shepel'kevich AP, Barsukov AN, Mantachik MV. Modern approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *ARS MEDICA*. 2012;(15):98–105. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Соснова Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Грачева Татьяна Сергеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5102-5310>;
e-mail: gracheva_91@mail.ru

Демура Татьяна Александровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>;
e-mail: tatiana-a-demura@j-spacetime.com;
demura-t@yandex.ru

Крот Марина Александровна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>;
e-mail: masolomahina@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Elena A. Sosnova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2, build. 4;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Tat'yana S. Gracheva, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5102-5310>;
e-mail: gracheva_91@mail.ru

Tat'yana A. Demura, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>;
e-mail: tatiana-a-demura@j-spacetime.com;
demura-t@yandex.ru

Marina A. Krot, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5852-913X>;
e-mail: masolomahina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-153-161>

Факторы риска преждевременной отслойки плаценты: ретроспективное наблюдательное сравнительное исследование

И.С. Рудакова^{1,3}, Е.М. Шифман², Г.П. Тихова¹

¹Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация;

²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация;

³Республиканский перинатальный центр, Петрозаводск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель работы — изучить факторы риска возникновения преждевременной отслойки плаценты (ПОП).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное сравнительное исследование в Республиканском перинатальном центре Петрозаводска. В группу исследования включили 106 пациенток с подтверждённым диагнозом ПОП за 2007–2017 гг. В группу контроля (сравнения) вошли 106 женщин без ПОП и аномальной плацентации.

Результаты. Статистический анализ данных нашего исследования выявил следующие факторы риска возникновения ПОП: отсутствие у пациентки высшего образования — ОШ 0,51; 95% ДИ 0,28–0,90; курение — ОШ 3,41; 95% ДИ 1,29–8,97; хронические заболевания печени — ОШ 7,29; 95% ДИ 1,60–33,06; аномалии развития матки — ОШ 8,57; 95% ДИ 1,05–69,79; воспалительные заболевания органов малого таза — ОШ 6,12; 95% ДИ 2,56–14,62. Влияние хронической артериальной гипертензии, хронической болезни почек и анемии на возникновение ПОП в нашем исследовании не было достоверно значимым.

Заключение. Выявлен повышенный риск ПОП у курящих пациенток без высшего образования с хроническими заболеваниями печени, аномалиями развития матки и воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты; факторы риска; беременность.

Как цитировать:

Рудакова И.С., Шифман Е.М., Тихова Г.П. Факторы риска преждевременной отслойки плаценты: ретроспективное наблюдательное сравнительное исследование // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С.153–161. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-153-161

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-153-161>

Risk factors for premature placental abruption: a retrospective observational comparative study

Irina S. Rudakova^{1, 3}, Efim M. Shifman², Galina P. Tikhova¹

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation;

²Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation;

³Republican Perinatal Center, Petrozavodsk, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: This study aimed to determine the risk factors for premature placental abruption (PPA).

MATERIALS AND METHODS: A retrospective comparative study was conducted at the Republican Perinatal Center of Petrozavodsk. The study group included 106 patients with a confirmed diagnosis of PPA from 2007 to 2017. The control group (comparison) included 106 women without PPA and abnormal placenta.

RESULTS: The statistical data analysis revealed the following risk factors of PPA: lack of higher education in the patient (odds ratio [OR]: 0.51, 95% confidence interval [CI]: 0.28–0.90); smoking (OR: 3.41, 95% CI: 1.29–8.97); chronic liver disease (OR: 7.29, 95% CI: 1.60–33.06); uterine abnormalities (OR: 8.57, 95% CI: 1.05–69.79); and pelvic inflammatory disease (OR: 6.12, 95% CI: 2.56–14.62). The effect of chronic hypertension, chronic kidney disease, and anemia on the occurrence of PPA in our study was not significant.

CONCLUSION: An increased risk of PPA was found in patients who smoke without higher education with chronic liver disease, uterine abnormalities, and pelvic inflammatory diseases.

Keywords: premature placental abruption; risk factors; pregnancy.

To cite this article:

Rudakova IS, Shifman EM, Gumenyuk EG. Risk factors for premature placental abruption: a retrospective observational comparative study. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):153–161. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-153-161

Received: 08.02.2022

Accepted: 14.04.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная отслойка плаценты (ПОП) — наиболее частая причина возникновения кровотечения во второй половине беременности, представляющая опасность для жизни и здоровья матери и плода. В экономически развитых странах около 10% всех преждевременных родов и до 20% всех перинатальных смертей вызваны ПОП [1]. Материнская заболеваемость по сравнению с неонатальной встречается реже и в основном связана с массивным кровотечением и потребностью в гемотрансфузии [2, 3]. Сообщения о материнской смертности в развитых странах вследствие ПОП единичны, но смертность от ПОП в 7 раз превышает общий уровень материнской смертности [4]. Причины возникновения ПОП до конца не известны [5]. Исследователи сообщают, что наряду с плацентарной недостаточностью и презклампсией ПОП является проявлением ишемической болезни плаценты (ИБП) — синдрома, в основе которого лежит нарушение инвазии трофобласта в спиральные артерии [6–8].

Цель исследования — изучить факторы риска возникновения ПОП для оптимизации прогнозирования и профилактики жизнеугрожающих осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сравнительное исследование в Республиканском перинатальном центре Петрозаводска. Для основной группы (группа исследования) критериями включения были: ПОП, одноплодная беременность, срок гестации более 22 недель, возраст и паритет

без ограничения. Критерии исключения: аномальная плацентация, ПОП в первом и втором периоде родов. Группу исследования составили пациентки, отвечающие указанным критериям включения/исключения, истории болезни которых за 2007–2017 гг. отобрали из архива историй родов перинатального центра.

В группу исследования включили 106 пациенток с подтверждённым диагнозом ПОП. В группу контроля (сравнения) вошли женщины без ПОП и аномальной плацентации. Для формирования этой группы использовали журнал родов за 2016 г., количество историй родов составило 3031. Из данного набора историй родов с помощью генератора случайных чисел выбрали 106 случаев, составивших группу контроля (см. рис.).

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование его результатов. Исследование проводилось в рамках диссертационной работы, утверждённой локальным этическим комитетом Петрозаводского государственного университета 30.11.2016 г.

Статистический анализ данных

Использованы методы описательной статистики, которые включали:

- расчёт средних значений и стандартных отклонений, а также медиан и интерквартильных интервалов для переменных числового типа;
- расчёт абсолютных (n) и относительных (%) частот для категориальных и бинарных переменных.

Для проверки гипотезы о статистической достоверности различия частот между двумя группами использовали

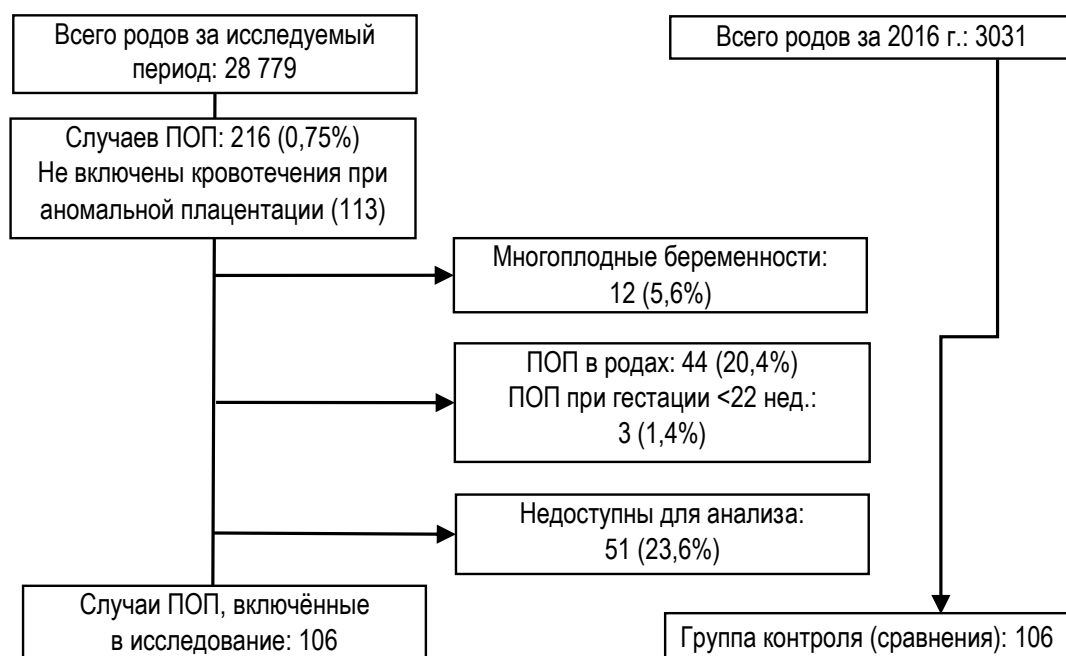


Рис. Схема отбора случаев преждевременной отслойки плаценты (ПОП) для исследования.

Fig. Scheme of selection of cases of premature placental abruption (PPA) for research.

критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Сравнение распределения частот категориальных переменных между группами проводили с помощью критерия χ^2 . В случае переменных бинарного типа для сравнения групп случай-контроль применяли метод кросс-табуляции, в качестве меры эффекта рассчитывали значение отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Уровень значимости принятия гипотезы о статистической достоверности межгруппового различия частот приняли равным 0,05. Все расчёты и графические изображения выполнены с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 и Excel 2016. Исходная база данных реализована средствами Microsoft Access 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 01.01.2007 по 31.01.2017 в перинатальном центре (ПЦ) Петрозаводска произошло 28 779 родов, из них 216 случаев ПОП, что составило 0,75% (1:133 родов). Это редкое осложнение тем не менее явилось причиной каждого четвёртого случая асфиксии новорождённого (23,7%) и каждого пятого случая мёртворождения (17,1%). Более половины всех случаев ПОП (60,2%) завершились преждевременными родами, что составило около 5% от общего числа досрочных родоразрешений в ПЦ за 11 лет. Высокий уровень неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности, обусловленный асфиксией и недоношенностью, коррелирует с данными зарубежных авторов. Согласно масштабному исследованию М. Tikkanen и соавт., от 40 до 60% беременностей с ПОП завершаются

преждевременно и могут составлять до 10% всех досрочных родоразрешений [9]. По данным K.L. Downes и соавт., вероятность асфиксии новорождённого в случае ПОП увеличивается в 8,5 раза, а мёртворождения — в 6 раз по сравнению с родами без ПОП [10].

У трети пациенток с ПОП кровопотеря превысила 1000 мл, их число составило 10% всех кровотечений в учреждении. В экономически развитых странах послеродовое кровотечение с потребностью в гемотрансфузии вследствие ПОП — основная причина «near miss», но к материнской смертности приводит редко [11, 12].

Большая часть исследуемых беременных находились в оптимальном репродуктивном возрасте и имели нормальный индекс массы тела (ИМТ). Тем не менее у пациенток старше 35 лет вероятность ПОП повышалась более чем в 1,5 раза, хотя и статистически незначимо (ОШ 1,65; 95% ДИ 0,82–3,31). Наиболее вероятная причина — это уменьшение маточного кровотока и изменения рецепторного аппарата эндометрия после 35 лет, что может способствовать возникновению ишемии плаценты [13]. Полученные нами данные согласуются с результатами современных исследований (ОШ от 1,58 до 1,79) [14, 15] и недавнего метаанализа (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,35–1,54) [13]. Сведения относительно влияния избыточной массы тела на возникновение ПОП неоднозначны — 2/3 пациенток в нашем исследовании, беременность у которых завершилась ПОП, имели нормальный вес или дефицит массы тела, но при ИМТ более 30 кг/м² вероятность исследуемого события повышалась в 2 раза (ОШ 2,02; 95% ДИ 0,82–1,52), хотя разница и не была статистически значимой.

Таблица 1. Возраст и социальный статус пациенток в группах исследования и контроля

Table 1. Age and social status of patients in the study and control groups

Фактор	ПОП, n (%)	Контроль, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
<i>Возраст</i>					
≤20 лет	3 (2,8)	1 (0,9)	3,06	0,31–29,88	0,34
>30 лет	57 (53,8)	43 (40,6)	1,71	0,99–2,94	0,06
≥35 лет	24 (22,7)	16 (15,1)	1,65	0,82–3,31	0,16
<i>Социальный статус</i>					
В браке	101 (95,3)	104 (98,1)	0,39	0,07–2,05	0,26
Одинокая	5 (4,7)	2 (1,9)	2,57	0,49–13,57	0,26
Высшее образование	28 (26,4)	44 (41,5)	0,51	0,28–0,90	0,02
Среднее специальное образование	34 (32,1)	21 (19,8)	1,91	1,02–3,58	0,04
Среднее образование	33 (31,1)	36 (34,0)	0,88	0,49–1,56	0,66
Домохозяйка	22 (20,8)	18 (17,0)	1,28	0,64–2,55	0,48
Работающая	75 (70,8)	84 (79,2)	0,63	0,34–1,19	0,15

Примечание. ПОП — преждевременная отслойка плаценты; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — статистическая достоверность различий между группами.

Note. PPA — premature placental abruption; OR — odds ratio; CI — confidence interval; p — statistical reliability of differences between groups.

Таблица 2. Антропометрические данные пациенток в группах исследования и контроля**Table 2.** Anthropometric data of patients in the study and control groups

Группа	<i>n</i>	Среднее значение	Медиана	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение
<i>Рост, см</i>								
ПОП	106	162,7	163,5	147,0	178,0	158,0	168,0	6,5
Контроль	106	164,2	164,0	149,0	179,0	159,0	168,0	6,0
<i>Масса тела, кг</i>								
ПОП	105	63,5	60,0	41,5	108,0	54,4	69,4	14,4
Контроль	105	63,1	61,0	43,8	99,0	54,7	67,2	11,7

Примечание. ПОП — преждевременная отслойка плаценты; *n* — число пациенток.

Note. ПОП (PPA) — premature placental abruption; *n* is the number of patients.

Тем не менее крупные исследования последних лет не подтверждают связи ожирения с ПОП [16, 17].

Социальный статус женщин группы исследования был несколько ниже, чем в контрольной группе. Пациентки ПЦ в 2,5 раза чаще были одиночками (ОШ 2,57; 95% ДИ 0,49–13,57) и примерно в 2 раза реже имели высшее образование (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,28–0,90). Статистически значимая связь семейного положения и более низкого уровня образования с ПОП обнаружена и в некоторых других исследованиях [17, 18], однако в большинстве литературных источников этот фактор риска не упоминался (табл. 1–3).

Примерно 20% женщин, беременность которых завершилась ПОП, курили, более 10% имели хронические заболевания печени. Влияние курения на ПОП подтверждается не только нашим исследованием (ОШ 3,41; 95% ДИ 1,29–8,97), но и большинством современных публикаций (ОШ от 1,72 до 4,25) [17–20], а также коррелирует с результатами метаанализа (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,75–1,85) [21]. Предполагается, что никотин оказывает не только прямой вазоконстрикторный эффект на маточные и пупочные артерии, но и вызывает опосредованные гипоксемией изменения маточно-плацентарного кровообращения [21], повышает уровень гомоцистеина, что может приводить к повреждению и дисфункции эндотелиальных клеток, вызывая локальную микротромбоэмболию и дефекты сосудистого русла плаценты [1].

Увеличение риска ПОП на фоне хронических заболеваний печени, выявленных в нашем исследовании (ОШ 7,29;

95% ДИ 1,60–33,06), может быть случайным и требует тщательной проверки в дальнейшем на большой выборке пациенток. При анализе литературных источников за последние пять лет хронические заболевания печени как фактор риска ПОП упоминались только в одном исследовании из Китая (ОШ 1,82; 95% ДИ 0,75–4,39) [14].

Такие патологии, как хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек и анемия, при анализе наших данных не оказали влияния на возникновение ПОП. Нередко женщины отрицали наличие хронической артериальной гипертензии, так как до наступления беременности не измеряли АД либо проводили контроль эпизодически и не проходили должного обследования. Анамнестические данные относительно анемии в детском, подростковом и даже взрослом возрасте были слишком скудными, для того чтобы оценить роль данного фактора риска в генезе ПОП. В заболеваниях почек при беременности, напротив, традиционно присутствует гипердиагностика, и перенесённые в раннем детстве заболевания почек трактуются как хронические. Кроме того, существует разница в терминологии между любыми заболеваниями почек, например, нефроптозом и хронической болезнью почек (ХБП), всегда сопровождающейся фиброзом (табл. 4) [22].

Среди гинекологических заболеваний, по данным нашего исследования, наибольшее значение имели аномалии развития матки, повышающие риск развития ПОП в 8,5 раза (ОШ 8,57; 95% ДИ 1,05–69,79). Влияние анатомических особенностей матки на развитие ПОП также

Таблица 3. Индекс массы тела пациенток в группах исследования и контроля**Table 3.** Body mass index of patients in the study and control groups

ИМТ	ПОП, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Менее 18,5 кг/м ²	10 (9,4%)	9 (8,5%)	1,10	0,43–2,82	0,84
Более 30 кг/м ²	15 (14,1)	8 (7,6%)	2,02	0,82–1,52	0,13

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ПОП — преждевременная отслойка плаценты; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; *p* — статистическая достоверность различий между группами.

Note. ИМТ (BMI) — body mass index; ПОП (PPA) — premature placental abruption; ОШ (OR) — odds ratio; ДИ (CI) — confidence interval; *p* — statistical reliability of differences between groups.

Таблица 4. Соматический статус пациенток групп исследования и контроля**Table 4.** Somatic status of patients in the study and control groups

Фактор	ПОП, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Курение	18 (17,0)	6 (5,7)	3,41	1,29–8,97	0,01
Хроническая артериальная гипертензия	7 (6,6)	8 (7,5)	0,87	0,30–2,48	0,79
Хроническая анемия	4 (3,8)	7 (6,6)	0,55	0,16–1,95	0,36
Заболевания почек	12 (11,3)	12 (11,3)	1,00	0,43–2,34	1,00
Заболевания печени	13 (12,3)	2 (1,9)	7,29	1,60–33,06	0,01

Примечание. ПОП — преждевременная отслойка плаценты; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; *p* — статистическая достоверность различий между группами.

Note. ПОП (PPA) — premature placental abruption; ОШ (OR) — odds ratio; ДИ (CI) — confidence interval; *p* — statistical reliability of differences between groups.

упоминается в различных источниках литературы (ОШ от 3,35 до 4,69) [15, 23], включая недавний метаанализ (ОШ 3,10; 95% ДИ 1,47–4,74) [24]. При пороках развития матки обычно уменьшается её мышечная масса и объём полости, что нередко сочетается с патологиями кровоснабжения и аномалиями почек, вследствие чего повышается вероятность развития не только преэклампсии, но и ПОП [24].

Вторым по значимости фактором риска возникновения ПОП среди гинекологических заболеваний, по нашим данным, были воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) и инфекции, передаваемые половым путём

(ОШ 6,12; 95% ДИ 2,56–14,62). Возможной причиной повышения вероятности ПОП может быть повреждение рецепторного аппарата эндометрия и бесплодие вследствие перенесённого воспаления [25]. Однако как самостоятельный фактор риска ПОП перенесённые в прошлом ВЗОМТ упоминаются редко [26], хотя это может быть перспективным в отношении прогнозирования и профилактики возникновения этого осложнения беременности.

Согласно данным нашего исследования, вынашивание беременности при наличии рубца на матке повышало вероятность ПОП почти в 2 раза, но результат не достиг порога статистической значимости (ОШ 1,81; 95% ДИ

Таблица 5. Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток в группах исследования и контроля**Table 5.** Obstetric and gynecological anamnesis in patients in the study and control groups

Фактор	ПОП, <i>n</i> (%)	Контроль, <i>n</i> (%)	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
<i>Гинекологический анамнез</i>					
Аномалии матки	8 (10,4)	1 (1,7)	8,57	1,05–69,79	0,04
Миома матки	8 (10,4)	6 (10,3)	1,36	0,46–4,07	0,58
ВЗОМТ и ИППП	32 (30,2)	7 (6,6)	6,12	2,56–14,62	<0,0001
<i>Акушерский анамнез</i>					
1-я беременность	25 (23,6)	29 (27,4)	0,76	0,41–1,41	0,39
Отсутствие родов в анамнезе	43 (40,6)	39 (36,8)	1,17	0,67–2,04	0,57
3 и более родов в анамнезе	6 (5,7)	0 (0,0)	13,78	0,77–247,72	0,07
Рубец на матке (КС)	22 (20,8)	15 (14,2)	1,59	0,77–3,26	0,21
Рубец на матке (КС + миомэктомия)	25 (26,5)	15 (14,2)	1,81	0,89–3,66	0,10
Перинатальные потери и детская инвалидность	8 (7,5)	2 (1,9)	4,24	0,88–20,48	0,07
ПОП в предыдущих родах	2 (1,9)	0 (0,0)	5,90	0,24–107,42	0,30

Примечание. ПОП — преждевременная отслойка плаценты; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза; ИППП — инфекции, передаваемые половым путём; КС — кесарево сечение; *p* — статистическая достоверность различий между группами.

Note. ПОП (PPA) — premature placental abruption; ОШ (OR) — odds ratio; ДИ (CI) — confidence interval; ВЗОМТ (IDPO) — inflammatory diseases of the pelvic organs; ИППП (STIs) — sexually transmitted infections; КС (CS) — cesarean section; *p* — statistical reliability of differences between groups.

0,89–3,66). Тем не менее, по данным ряда исследований [14, 19], предшествующее кесарево сечение — важный фактор риска ПОП (ОШ от 1,53 до 1,65). В метаанализе 2018 г. [27] также сообщается об увеличении вероятности ПОП у женщин с рубцом на матке (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,27–1,49). Ещё более значимым фактором риска является ишемическая болезнь плаценты, в том числе ПОП в предыдущих родах [28, 29]. В нашем исследовании были только две пациентки с неоднократными случаями ПОП, однако даже перинатальные потери и инвалидность детей в прошлом, не связанные с родовым травматизмом и хромосомной патологией плода у пациенток нашего учреждения, повышали риск возникновения ПОП в 4 раза (ОШ 4,24; 95% ДИ 0,88–20,48) (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным недавно выполненного нами систематического обзора [30], среди основных причин возникновения ПОП выделяют курение, хроническую болезнь почек, анемию, аномалии развития матки, рубец на матке и принадлежность к негроидной расе. В нашем небольшом обсервационном исследовании вероятность возникновения ПОП статистически значимо повышалась у курящих пациенток, имеющих среднее специальное образование, хронические заболевания печени, аномалии строения матки и ВЗОМТ.

Сведения относительно важности и значимости факторов риска ПОП противоречивы. Мы полагаем, это обусловлено неоднородностью выборок исследуемых женщин, различиями в их экономическом статусе и доступности квалифицированной медицинской помощи, особенностями репродуктивного поведения и этнической принадлежности, которые могут затруднять возможности прогнозирования ПОП в разнообразных популяциях. Необходимо

проведение дальнейших исследований с использованием единых критериев диагностики заболеваний и осложненной беременности для более эффективного предупреждения ПОП.

Ограничение исследования

Исследование носит ретроспективный характер, кроме того, данные собраны только в одном стационаре Петрозаводска. Небольшие размеры выборки не позволяют сделать окончательных выводов относительно вклада различных факторов риска в возникновение ПОП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011. Vol. 90, N 2. P. 140–149. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x
2. Downes K.L., Grantz K.L., Shenassa E.D. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review // *Am J Perinatol*. 2017. Vol. 34, N 10. P. 935–957. doi: 10.1055/s-0037-1599149
3. Waters J.H., Bonnet M.P. When and how should I transfuse during obstetric hemorrhage? // *Int J Obstet Anesth*. 2021. Vol. 46. P. 102973. doi: 10.1016/j.ijoa.2021.102973
4. Hasegawa J., Katsuragi S., Tanaka H., et al. Decline in maternal death due to obstetric haemorrhage between 2010 and 2017 in Japan // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 1–7. doi: 10.1038/s41598-019-47378-z
5. Schmidt P., Skelly C.L., Raines D.A. Placental abruption (abruptio placentae). Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2022.
6. Ananth C.V., Jablonski K., Myatt L., et al. Risk of ischemic placental disease in relation to family history of preeclampsia // *Am J Perinatol*. 2019. Vol. 36, N 6. P. 624–631. doi: 10.1055/s-0038-1672177
7. Johnson K.M., Smith L., Modest A.M., et al. Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies // *Pregnancy Hypertens*. 2021. Vol. 25. P. 12–17. doi: 10.1016/j.preghy.2021.05.011
8. Ni S., Wang X., Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021. Vol. 34, N 9. P. 1395–1400. doi: 10.1080/14767058.2019.1637850
9. Tikkanen M., Riihimäki O., Gissler M., et al. Decreasing incidence of placental abruption in Finland during 1980–2005 // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012. Vol. 91, N 9. P. 1046–1052. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01457.x
10. Downes K.L., Shenassa E.D., Grantz K.L. Neonatal Outcomes Associated with Placental Abruption // *Am J Epidemiol*. 2017. Vol. 186, N 12. P. 1319–1328. doi: 10.1093/aje/kwx202
11. Heitkamp A., Meulenbroek A., van Roosmalen J., et al. Maternal mortality: near-miss events in middle-income countries, a systematic review // *Bull World Health Organ*. 2021. Vol. 99, N 10. P. 693. doi: 10.2471/BLT.21.285945

12. Беженарь В.Ф., Филиппов О.С., Адамян Л.В., Нестеров И.М. Итоги мониторинга случаев критических акушерских состояний (maternal near miss) в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2018–2019 гг. // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70, № 1. С. 5–18. doi: 10.17816/JOWD64123
13. Martinelli K.G., Garcia É.M., Santos Neto E.T.D., Gama S.G.N.D. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis // *Cad Saude Publica*. 2018. Vol. 34, N 2. P. e00206116. doi: 10.1590/0102-311X00206116
14. Guo G.L., Zhang Y.K., Li Y.L., et al. Epidemiological characteristics and related risk factors on placental abruption in Hebei Province // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2018. Vol. 39, N 12. P. 1621–1625. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.016
15. Huang K., Yan J., Li X., et al. A risk factor analysis and prediction model of placental abruption // *Int J Clin Experim Med*. 2019. Vol. 12, N 11. P. 13023–13031.
16. Doi L., Williams A.J., Marryat L., Frank J. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland // *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, N 2. P. e026168. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026168
17. Mitro S.D., Sanchez S.E., Palomino H., Gelaye B., Williams M.A. Childhood abuse, intimate partner violence, and placental abruption among Peruvian women // *Ann Epidemiol*. 2019. Vol. 31. P. 26–31. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.12.003
18. Ibrahimou B., Albatineh A.N., Salihi H.M., Gasana J. Ambient PM 2.5 aluminum and elemental carbon and placental abruption morbidity // *J Occup Environ Med*. 2017. Vol. 59, N 2. P. 148–153. doi: 10.1097/JOM.0000000000000927
19. Ohira S., Motoki N., Shibasaki T., et al. Alcohol Consumption During pregnancy and Risk of placental Abnormality: The Japan environment and Children's study // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 10259. doi: 10.1038/s41598-019-46760-1
20. Eubanks A.A., Walz S., Thiel L.M. Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021. Vol. 34, N 13. P. 2101–2106. doi: 10.1080/14767058.2019.1657088
21. Shobeiri F., Masoumi S.Z., Jenabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. Vol. 30, N 16. P. 1963–1967. doi: 10.1080/14767058.2016.1235694
22. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Москва, 2021. 233 с.
23. Cahen-Peretz A., Sheiner E., Friger M., Walfisch A. The association between Müllerian anomalies and perinatal outcome // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. Vol. 32, N 1. P. 51–57. doi: 10.1080/14767058.2017.1370703
24. Khazaei S., Jenabi E., Veisani Y. The association of Mullerian anomalies and placenta abruption: a meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. Vol. 32, N 3. P. 512–516. doi: 10.1080/14767058.2017.1379072
25. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications // *Am J Reprod Immunol*. 2016. Vol. 75, N 1. P. 13–22. doi: 10.1111/aji.12438
26. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, вып. 1. С. 51–56. doi: 10.20969/vskm.2016.9(1).51-57
27. 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. Vol. 15, N 1. P. e1002494. doi: 10.1371/journal.pmed.1002494
28. Kojima T., Takami M., Shindo R., et al. Perinatal outcomes of recurrent placental abruption // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021. Vol. 34, N 13. P. 2192–2196. doi: 10.1080/14767058.2019.1660766
29. Hirsch L., Shinar S., Melamed N., et al. Recurrent placenta-mediated complications in women with three consecutive deliveries // *Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 129, N 3. P. 416–421. doi: 10.1097/AOG.0000000000001890
30. Рудакова И.С., Шифман Е.М., Гуменюк Е.Г., Тихова Г.П. Преждевременная отслойка плаценты. Эпидемиология, факторы риска. Систематический обзор // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 3. С. 118–133. doi: 10.20953/1726-1678-2021-3-118-133

REFERENCES

1. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(2):140–149. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x
2. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34(10):935–957. doi: 10.1055/s-0037-1599149
3. Waters JH, Bonnet MP. When and how should I transfuse during obstetric hemorrhage? *Int J Obstet Anesth*. 2021;46:102973. doi: 10.1016/j.ijoa.2021.102973
4. Hasegawa J, Katsuragi S, Tanaka H, et al. Decline in maternal death due to obstetric haemorrhage between 2010 and 2017 in Japan. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1–7. doi: 10.1038/s41598-019-47378-z
5. Schmidt P, Skelly CL, Raines DA. *Placental abruption (abruptio placentae)*. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing; 2022.
6. Ananth CV, Jablonski K, Myatt L, et al. Risk of ischemic placental disease in relation to family history of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2019;36(6):624–631. doi: 10.1055/s-0038-1672177
7. Johnson KM, Smith L, Modest AM, et al. Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2021;25:12–17. doi: 10.1016/j.preghy.2021.05.011
8. Ni S, Wang X, Cheng X. The comparison of placental abruption coupled with and without preeclampsia and/or intrauterine growth restriction in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(9):1395–1400. doi: 10.1080/14767058.2019.1637850
9. Tikkanen M, Riihimäki O, Gissler M, et al. Decreasing incidence of placental abruption in Finland during 1980–2005. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(9):1046–1052. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01457.x
10. Downes KL, Shenassa ED, Grantz KL. Neonatal Outcomes Associated with Placental Abruption. *Am J Epidemiol*. 2017;186(12):1319–1328. doi: 10.1093/aje/kwx202

11. Heitkamp A, Meulenbroek A, van Roosmalen J, et al. Maternal mortality: near-miss events in middle-income countries, a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2021;99(10):693. doi: 10.2471/BLT.21.285945
12. Bezhenar VF, Filippov OS, Adamyan LV, Nesterov IM. Monitoring in obstetric critical care ("maternal near miss") in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2018–2019. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021;70(1):5–18. (in Russ). doi: 10.17816/JOWD64123
13. Martinelli KG, Garcia ÉM, Santos Neto ETD, Gama SGND. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis. *Cad Saude Publica.* 2018;34(2):e00206116. doi: 10.1590/0102-311X00206116
14. Guo GL, Zhang YK, Li YL, et al. Epidemiological characteristics and related risk factors on placental abruption in Hebei Province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2018;39(12):1621–1625. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.016
15. Huang K, Yan J, Li X, et al. A risk factor analysis and prediction model of placental abruption. *Int J Clin Experim Med.* 2019;12(11):13023–13031.
16. Doi L, Williams AJ, Marryat L, Frank J. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland. *BMJ Open.* 2020;10(2):e026168. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026168
17. Mitro SD, Sanchez SE, Palomino H, Gelaye B, Williams MA. Childhood abuse, intimate partner violence, and placental abruption among Peruvian women. *Ann Epidemiol.* 2019;31:26–31. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.12.003
18. Ibrahimou B, Albatineh AN, Salihu HM, Gasana J. Ambient PM 2.5 aluminum and elemental carbon and placental abruption morbidity. *J Occup Environ Med.* 2017;59(2):148–153. doi: 10.1097/JOM.0000000000000927
19. Ohira S, Motoki N, Shibasaki T, et al. Alcohol Consumption During pregnancy and Risk of placental Abnormality: The Japan environment and Children's study. *Sci Rep.* 2019;9(1):10259. doi: 10.1038/s41598-019-46760-1
20. Eubanks AA, Walz S, Thiel LM. Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2101–2106. doi: 10.1080/14767058.2019.1657088
21. Shobeiri F, Masoumi SZ, Jenabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(16):1963–1967. doi: 10.1080/14767058.2016.1235694
22. Association of Nephrologists. *Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD).* Moscow; 2021. 233 p. (in Russ).
23. Cahen-Peretz A, Sheiner E, Friger M, Walfisch A. The association between Müllerian anomalies and perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(1):51–57. doi: 10.1080/14767058.2017.1370703
24. Khazaei S, Jenabi E, Veisani Y. The association of Mullerian anomalies and placenta abruption: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(3):512–516. doi: 10.1080/14767058.2017.1379072
25. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13–22. doi: 10.1111/aji.12438
26. Pakhomova ZhE, Komilova MS. Evaluation of Endothelial Dysfunction of the Fetoplacental Complex in Premature Abruption of Normally Positioned Placenta. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(1):51–56. (in Russ). doi: 10.20969/vskm.2016.9(1).51-57
27. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. 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
28. Kojima T, Takami M, Shindo R, et al. Perinatal outcomes of recurrent placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(13):2192–2196. doi: 10.1080/14767058.2019.1660766
29. Hirsch L, Shinar S, Melamed N, et al. Recurrent placenta-mediated complications in women with three consecutive deliveries. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):416–421. doi: 10.1097/AOG.0000000000001890
30. Rudakova IS, Shifman EM, Gumenyuk EG, Tikhova GP. Preterm placental abruption. Epidemiology, risk factors. Systematic review. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(3):118–133. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2021-3-118-133

ОБ АВТОРАХ

***Рудакова Ирина Сергеевна**, аспирант,
врач акушер-гинеколог;
адрес: 185002, г. Петрозаводск, ул. Сыктывкарская, д. 9;
ORCID: 0000-0003-2131-487X;
e-mail: irinarudakova21@gmail.com

Шифман Ефим Мунович, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-6113-8498;
e-mail: eshifman@mail.ru

Тихова Галина Петровна, научный сотрудник;
ORCID: 0000-0003-1128-9666;
e-mail: tikhovag@gmail.ru

AUTHORS INFO

***Irina S. Rudakova**, Postgraduate Student,
Obstetrician-Gynecologist;
address: 9 Syktyvkarskaya str., Petrozavodsk, 185002,
Russian Federation; ORCID: 0000-0003-2131-487X;
e-mail: irinarudakova21@gmail.com

Efim M. Shifman, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-6113-8498;
e-mail: eshifman@mail.ru

Galina P. Tikhova, research associate;
ORCID: 0000-0003-1128-9666;
e-mail: tikhovag@gmail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-163-171>

Новорождённые в раннем неонатальном периоде в группе матерей высокого акушерского и перинатального риска

П.М. Самчук¹, И.Х. Цароева¹, А.И. Ищенко¹, Э.Л. Азоева²¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;²Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценить состояние новорождённых в раннем неонатальном периоде в группе матерей высокого пренатального риска по развитию преэклампсии (ПЭ), задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов (ПР) и хромосомных аномалий у плода (ХА).

Материалы и методы. Проведён проспективный анализ состояния новорождённых от 435 одноплодных родов. Матерям в I триместре выполнен пренатальный скрининг с оценкой риска. В 1-ю, основную группу ($n=231$) включили подгруппы с высоким риском по развитию ХА у плода — подгруппа 1А ($n=67$), ПЭ у матерей — подгруппа 1В ($n=66$), ЗРП — подгруппа 1С ($n=46$), ПР — подгруппа 1D ($n=52$). Исключены сочетания рисков. Вторая, контрольная группа включала 204 ребёнка от женщин с низким риском.

Результаты. В 1-й группе отмечена более высокая частота рождения детей в состоянии асфиксии лёгкой и средней степени, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), и чаще в подгруппах 1В, 1С и 1D. Частота тяжёлой асфиксии не имела отличий между группами ($p > 0,05$). Задержка внутриутробного роста и развития (ЗВУР) в 1-й группе встречалась чаще, чем во 2-й ($p < 0,05$). Наблюдение и лечение потребовалось детям 1-й группы чаще, чем детям 2-й группы ($p < 0,05$). Частота инфекционных осложнений у детей в 1-й группе и в подгруппах 1А, 1В и 1С оказалась выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Респираторный дистресс-синдром преобладал в 1-й группе в подгруппе 1D, во 2-й группе он не отмечен. Выписаны 84,0% детей 1-й группы и 95,7% детей 2-й группы ($p < 0,05$). На 3–5-е сутки 16% детей 1-й группы переведены на 2-й этап долечивания, во 2-й группе — 3,4% ($p < 0,05$).

Заключение. У детей, рождённых от матерей с высоким риском, в отличие от рождённых от матерей с низким риском, в раннем неонатальном периоде достоверно чаще отмечены асфиксия, ЗВУР, инфекционные осложнения и показания к продолжению лечения на втором этапе выхаживания.

Ключевые слова: асфиксия; внутриутробное развитие; задержка внутриутробного роста; новорождённые; пренатальный скрининг; степень риска.

Как цитировать:

Самчук П.М., Цароева И.Х., Ищенко А.И., Азоева Э.Л. Новорождённые в раннем неонатальном периоде в группе матерей высокого акушерского и перинатального риска // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 163–171. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-163-171

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-163-171>

Newborns in the early neonatal period in a group of mothers at high obstetric and perinatal risk

Petr M. Samchuk¹, Inna Kh. Tsaroeva¹, Anatoliy I. Ishchenko¹, Evelina L. Azoeva²

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

²Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: We aimed at assessing the status of newborns in the early neonatal period in a group of mothers at high prenatal risk for preeclampsia (PE), fetal growth restriction (FGR), preterm birth (PTB), and fetal chromosomal abnormalities (FCA).

MATERIALS AND METHODS: We prospectively analyzed the status of 435 singletons. Mothers in the first-trimester underwent prenatal screening with risk assessment. Group 1 (study group, $n=231$) included high-risk subgroups for FCA (subgroup 1A, $n=67$), maternal PE (subgroup 1B, $n=66$), FGR (subgroup 1C, $n=46$), and PTB (subgroup 1D, $n=52$). We excluded risk combinations. Group 2 (controls) included 204 children of low-risk women.

RESULTS: Group 1 had a higher incidence of mild-to-moderate asphyxia compared with group 2 ($p < 0.05$) and was more frequent in 1B, 1C, and 1D subgroups. Moreover, the frequency of severe asphyxia was similar between the groups ($p > 0.05$). Intrauterine growth restriction (IUGR) and developmental delay were more frequent in group 1 than in group 2 ($p < 0.05$). Moreover, group 1 children required monitoring and treatment more frequently than in group 2 ($p < 0.05$). The frequency of infectious complications in group 1 and 1A, 1B, and 1C subgroups was equally higher than that of group 2 ($p < 0.05$), while respiratory distress syndrome predominated in group 1 (subgroup 1D) and was not observed in group 2. The discharge rate was 95.7% in group 1 and 84.0% in group 2 ($p < 0.05$). On days 3 to 5, 16% and 3.4% of children in groups 1 and 2, respectively, were transferred to the second stage of aftercare ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: In the early neonatal period, children born to high-risk mothers, as opposed to those born to low-risk mothers, were significantly more likely to have asphyxia, IUGR, infectious complications, and indications for continued treatment in the second stage of nursing.

Keywords: asphyxia; intrauterine growth; intrauterine growth restriction; newborns; prenatal screening; risk level.

To cite this article:

Samchuk PM, Tsaroeva IKh, Ishchenko AI, Azoeva EL. Newborns in the early neonatal period in a group of mothers at high obstetric and perinatal risk. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):163–171. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-163-171

Received: 30.05.2022

Accepted: 07.07.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование по результатам пренатального скрининга неблагоприятных осложнений как для беременных, так и для плода — одна из самых актуальных и сложных задач перинатального периода [1]. Сегодня для этого используют комбинированный скрининг, состоящий из расчёта базового риска по возрасту пациентки с последующей коррекцией его данных с учётом биохимических маркеров и результатов УЗИ [2]. Измерение уровня белков и гормонов фетоплацентарной системы позволяет оценивать состояние плода с ранних сроков и на протяжении всей беременности [3–5]. Пренатальный скрининг в первом триместре включает определение гормонов плаценты, которые отражают её функцию: свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), гликопротеина РАРР-А — ассоциированного с беременностью плазменного белка А [6] и толщину воротникового пространства (ТВП) [7]. Всё большее количество исследований посвящено определению прогностической значимости пренатального скрининга и расширению диагностических возможностей в отношении плода [8–10]. Фетальные потери и развитие задержки внутриутробного роста и развития плода (ЗВУР) при беременности увеличиваются при снижении уровня свободной β -ХГЧ и РАРР-А и увеличении ТВП [11–14]. ЗВУР — одна из серьёзных проблем акушерства, неонатологии и педиатрии [15]. Это осложнение перинатального периода становится важным фактором риска смерти в неонатальном и постнеонатальном периодах, частота которой резко возрастает и в 3–10 раз превышает смертность новорождённых с нормальным развитием [16–19]. Диагностическим критерием ЗВУР считается снижение массы тела (как интегрального показателя размеров плода) и/или длины тела менее 10-го перцентиля по сравнению с соответствующим для гестационного возраста [20]. Исследования показывают, что ЗВУР, диагностированная у плода, оказывает у новорождённого ребенка долгосрочное отрицательное влияние на эндокринную систему, неврологическое развитие и гомеостаз [21]. У младенцев со ЗВУР по сравнению с детьми с нормальным развитием в возрасте 18–22 мес чаще регистрируют нарушения роста, низкий вес, снижение окружности головы и нарушения зрения [22]. Отмечена также предрасположенность во взрослой жизни к развитию ожирения, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [23].

Целесообразными являются исследования, изучающие значение высокого риска у матерей по данным пренатального скрининга в первом триместре в прогнозировании особенностей состояния новорождённых.

Цель исследования — оценить состояние новорождённых в раннем неонатальном периоде в группе матерей высокого пренатального риска по развитию преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов и хромосомных аномалий у плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён проспективный анализ состояния новорожденных от 435 родов при одноплодной беременности. Всем пациенткам в первом триместре беременности (в сроки 11 недель 4 дня–13 недель 6 дней) проведён пренатальный скрининг. В зависимости от уровня выявленного риска всех пациенток ($n=435$) разделили на две группы: основную — с частотой риска 1:100 и выше (высокий риск), и контрольную — 1:101 и ниже (низкий риск). Исследование проведено в городской клинической больнице им. В.В. Вересаева (клиническая база кафедры акушерства и гинекологии № 1 Сеченовского Университета), которая обеспечивает второй (экспертный) уровень пренатальной диагностики (ПД).

В первую (основную) группу включили 231 новорождённого от пациенток ($n=231$), у которых при проведении скрининга выявлен высокий риск по развитию преэклампсии (ПЭ), задержки роста плода (ЗРП), преждевременных родов (ПР) и хромосомных аномалий у плода (ХА). Во вторую (контрольную) группу вошли 204 новорождённых от пациенток ($n=204$) с низким риском пренатального скрининга по развитию осложнений. Для достижения цели исследования отобрали беременных с наличием высокого риска только для одного из четырёх оцениваемых исходов и сформировали подгруппы. В основной группе выделены четыре подгруппы: 1А ($n=67$) — новорождённые от беременных с высоким риском по развитию ХА у плода; 1В ($n=66$) — новорождённые от беременных с высоким риском ПЭ; 1С ($n=46$) — новорождённые от беременных с высоким риском по развитию ЗРП; 1D ($n=52$) — новорождённые от беременных с высоким риском ПР. Комбинированный скрининг включал оценку кровотока в маточных артериях, состояния внутреннего зева шейки матки, наличия или отсутствия гипертонуса матки; у плода — длины носовой кости, копчико-теменного размера (КТР), ТВП, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли в отделении антенатальной охраны плода филиала ГКБ им. В.В. Вересаева на аппаратах ALOKA PROSOUND α 6 (Hitachi Aloka Medical, Ltd., Япония), APLIO 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), GE Healthcare Voluson E6 (GE, США). Параллельно проведено определение в сыворотке крови беременных концентрации β -ХГЧ, ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А, pregnancy-associated plasma protein-A) и плацентарного фактора роста человека (PLGF, placental growth factor). Пренатальный скрининг выполнялся в соответствии с приказом Минздрава России № 1130н от 20 октября 2020 г. и приказом «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребёнка» от 14.06.2013 № 600 [24]. Для оценки результатов пренатального скрининга использовалась единая сеть программно-аппаратного комплекса Астры (Astraia).

Критериями включения беременных в группы были высокий и низкий риск пренатального скрининга по ХА у плода, развитию ПЭ, ЗРП и ПР по результатам теста в первом триместре; рождение ребёнка без ХА; одноплодная беременность; самостоятельно наступившая беременность; отсутствие тяжёлых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Критериями исключения стали подтверждённые хромосомные аномалии антенатально и (или) после рождения ребёнка; многоплодная беременность; беременность, наступившая после использования ВРТ.

Клиническую оценку состояния новорождённых выполняли в раннем неонатальном периоде и в течение первых трёх суток жизни. После рождения определяли основные интегральные показатели: оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни для описания кардиореспираторного и неврологического состояния новорождённого, оценка степени асфиксии [25], вес и рост при рождении, потери в весе на 3-и сутки жизни, частота и структура неонатальной заболеваемости. Для оценки соответствия антропометрических показателей ребёнка должным значениям применяли перцентильные графики и таблицы I.E. Olsen (2010), T.R. Fenton (2013), Intergrowth-21st. (2014) [26], учитывали гендерные различия [27]. Для оценки степеней тяжести ЗВУР мы использовали классификацию согласно Национальному руководству по неонатологии [15]. Первая степень тяжести (лёгкая) характеризовалась уменьшением массы тела ниже 10-го перцентиля при нормальной или умеренно сниженной длине тела. При второй степени тяжести (средней) наблюдалось уменьшение как массы тела, так и длины, показатели находятся в коридоре от 10-го до 3-го перцентиля. Третья степень (тяжёлая) характеризовалась снижением всех параметров физического развития ниже 3-го перцентиля.

Всем женщинам обследуемых групп выполнено клинико-лабораторное обследование, регламентированное приказом Минздрава России № 1130н.

Все пациентки, включённые в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных. Проведение исследования согласовано с локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол ЛЭК от 22.01.2021 № 01-21).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием компьютерной программы STATISTICA 64 bit for Windows, а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2007. Анализ полученных результатов представлен в виде среднеарифметических величин и среднеквадратических отклонений. При сравнении средних значений двух групп несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали *t*-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считали различия в частотах при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток в основной группе составил $29,1 \pm 2,1$ года, в контрольной группе — $30,2 \pm 1,1$ года, группы не имели достоверно значимых статистических различий по возрасту ($p > 0,05$). Первобеременные в подгруппах с высоким риском и в группе контроля статистически значимых различий также не имели: 30% против 33% ($p > 0,05$).

У 433 (99,54%) из 435 обследованных женщин родились живые дети, у 2 (0,46%) пациенток основной группы отмечено мёртворождение. В группе с высоким пренатальным риском частота антенатальной гибели плода (АГП) имела статистически значимые различия ($p < 0,05$). Случаев фетальных потерь в подгруппах с высоким риском по развитию ПЭ (1В) и ПР (1D) не отмечено. АГП на сроке 29 и 30 нед. была связана с прогрессирующей хронической плацентарной недостаточностью (ПН), подтверждённой гистологическим исследованием плацент (гипоплазия плаценты, множество афункциональных зон, инфарктов и ишемии).

Базовая медицинская помощь новорождённым проводилась в родильном зале. Рождение детей с различной степенью асфиксии отмечено в группе с высоким риском в 44 (19,0%) случаях, а в группе контроля в 15 (7,4%) случаях, показатели имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). Частота лёгкой асфиксии в подгруппах 1С (12,8%) и 1D (21,2%) была достоверно выше в сравнении с группой контроля — 3,9% ($p < 0,05$). Рождение детей в состоянии средней асфиксии преобладало в подгруппах 1В (7,6%), 1С (8,5%) и 1D (15,4%) и имело значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля (2,5%). Частота рождения детей в состоянии тяжёлой асфиксии не имела достоверных различий и составила в 1-й группе 1,3%, во 2-й группе 1% ($p > 0,05$).

Таким образом, рождение детей в состоянии асфиксии разной степени тяжести чаще отмечалось в группе женщин с высоким перинатальным риском, особенно в подгруппах с высоким риском по ПЭ, ЗРП, ПР. Данные представлены в таблице 1.

С учётом требований современных клинических рекомендаций, беременным с высоким риском перинатальных осложнений с профилактической целью назначали ацетилсалициловую кислоту (аспирин), которая улучшает глубину плацентации и кровоток в спиральных артериях матки [28, 29]. Всем беременным с выявленными факторами риска в 1-й группе (подгруппах) и 2-й группе назначали низкие дозы аспирина — 150 мг/сут начиная с 14-й по 36-ю неделю, с учётом соответствия инструкции по применению препарата в РФ.

Антропометрическая оценка показала, что частота рождения детей с ЗВУР в 1-й группе составила 84 (33,0%) случая в сравнении со 2-й группой — 34 (18,3%), различия статистически достоверны ($p < 0,05$). В группе с ЗВУР морфологические признаки плацентарной

недостаточности, которая стала вероятной причиной развития задержки роста плода, обнаружены у 64 (76,2%) пациенток (табл. 2).

Рождение крупных детей с массой тела более 4000 г достоверно чаще наблюдалось в контрольной группе по сравнению с основной — 47 (22,6%) случаев и 7 (3,0%) случаев соответственно ($p < 0,05$).

Из числа всех обследованных детей 19,1% новорождённых у матерей из группы высокого пренатального риска и 7,3% из контрольной группы потребовалось наблюдение и оказание медицинской помощи в раннем неонатальном периоде, эти показатели имели достоверные различия ($p < 0,05$). Частота проводимого лечения новорождённым в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) и отделении новорождённых и недоношенных (ОНИН) оказалась выше у детей от матерей в группе с высоким пренатальным риском (9,1 и 10,0% соответственно) в сравнении с контрольной группой (3,4 и 3,9%), показатели имели достоверные различия

($p < 0,05$). Маршрутизация новорождённых в первые сутки жизни представлена в таблице 3.

При анализе течения раннего неонатального периода частота осложнений была достоверно выше у детей от матерей группы высокого риска и составляла 20,8% против показателя группы контроля — 3,4% ($p < 0,05$). В структуре осложнений доля инфекционных осложнений в 1-й группе (7,8%) и подгруппах 1А, 1В и 1С — соответственно 6,0; 7,6 и 17,4%, была значимо выше, чем в группе контроля — 1,0% ($p < 0,05$). Частота неонатальной аспирации околоплодными водами не имела значимых отличий между группами, причём она не отмечена в подгруппах с высоким риском по развитию ЗРП и ПР ($p > 0,05$). В подгруппах 1С и 1D частота таких осложнений, как геморрагический синдром — 2,2 и 5,8%, респираторный дистресс-синдром (РДС) — 4,4 и 38,5% соответственно, была выше по сравнению с подгруппой 1А и группой контроля и имела статистически значимые различия ($p < 0,05$). В группе контроля не отмечены

Таблица 1. Показатели состояния новорождённых (число новорождённых по группам, с оценкой состояния по шкале Апгар в баллах, $M \pm \sigma$)

Table 1. Indicators of the condition of newborns (the number of newborns by groups, with an assessment of the condition on the Apgar scale in points, $M \pm \sigma$)

Показатель	1-я группа ($n=231$), абс. (%)					2-я группа ($n=204$), абс. (%)
	1А, ХА ($n=67$)	1В, ПЗ ($n=66$)	1С, ЗРП ($n=46$)	1D, ПР ($n=52$)	всего	
Удовлетворительное состояние	63 (92,6 $\pm$ 1,8)	58 (87,9 $\pm$ 2,1)	35 (74,5 $\pm$ 2,9)	31 (59,6 $\pm$ 3,2)*	187 (80,2 $\pm$ 2,6)	189 (92,6 $\pm$ 2,0)*
Лёгкая асфиксия	3 (4,4 $\pm$ 1,3)	3 (4,6 $\pm$ 1,4)	6 (12,8 $\pm$ 2,9)*	11 (21,2 $\pm$ 2,7)*	23 (9,9 $\pm$ 1,9)*	8 (3,9 $\pm$ 1,3)*
Средняя асфиксия	1 (1,5 $\pm$ 0,8)	5 (7,6 $\pm$ 1,7)*	4 (8,5 $\pm$ 1,8)*	8 (15,4 $\pm$ 2,4)*	18 (7,8 $\pm$ 1,7)*	5 (2,5 $\pm$ 1,1)*
Тяжёлая асфиксия	0	0	1 (2,1 $\pm$ 0,9)	2 (3,9 $\pm$ 1,3)	3 (1,3 $\pm$ 0,7)	2 (1,0 $\pm$ 0,7)
Мёртворождение	1 (1,5 $\pm$ 1,1)	0	1 (2,1 $\pm$ 1,3)*	0	2 (0,9 $\pm$ 0,8)	0

*Различия между значениями показателей 1-й группы, подгрупп 1-й группы и показателями 2-й группы достоверны ($p < 0,05$); ХА — хромосомные аномалии у плода; ПЗ — преэклампсия; ЗРП — задержка роста плода; ПР — преждевременные роды.

*Differences between the values of indicators of group 1, subgroups of group 1 and indicators of group 2 are significant ($p < 0,05$); ChA (XA) — chromosomal abnormalities in the fetus; ПЗ (PE) — preeclampsia; ЗРП (FGR) — fetal growth retardation; ПР (PB) — premature birth.

Таблица 2. Число новорождённых с задержкой внутриутробного развития, $M \pm \sigma$

Table 2. Number of newborns with intrauterine development delay, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа ($n=231$), абс. (%)					2-я группа ($n=204$), абс. (%)
	1А, ХА ($n=67$)	1В, ПЗ ($n=66$)	1С, ЗРП ($n=46$)	1D, ПР ($n=52$)	всего	
ЗВУР 1 степени	20 (29,4 $\pm$ 2,6)	9 (13,6 $\pm$ 2,2)	11 (23,4 $\pm$ 2,7)*	12 (23,1 $\pm$ 2,8)*	52 (22,1 $\pm$ 2,7)*	28 (13,5 $\pm$ 2,4)*
ЗВУР 2 степени	8 (10,3 $\pm$ 2,0)*	4 (6,1 $\pm$ 1,6)	5 (8,5 $\pm$ 1,8)*	5 (9,6 $\pm$ 1,9)*	22 (8,6 $\pm$ 1,8)	6 (4,8 $\pm$ 1,5)*
ЗВУР 3 степени	6 (8,7 $\pm$ 1,8)	1 (1,5 $\pm$ 0,8)	1 (2,1 $\pm$ 0,9)	2 (3,9 $\pm$ 1,3)	10 (2,3 $\pm$ 1,0)	0

*Различия между значениями показателей подгрупп 1-й группы и показателями 2-й группы достоверны ($p < 0,05$); ХА — хромосомные аномалии у плода; ПЗ — преэклампсия; ЗРП — задержка роста плода; ПР — преждевременные роды; ЗВУР — задержка внутриутробного роста и развития плода.

*Differences between the values of indicators of subgroups of group 1 and indicators of group 2 are significant ($p < 0,05$); ChA (XA) — chromosomal abnormalities in the fetus; ПЗ (PE) — preeclampsia; ЗРП (FGR) — fetal growth retardation; ПР (PB) — premature birth; ЗВУР (DIGFD) — delay in intrauterine growth and fetal development.

такие осложнения, как геморрагический синдром и РДС. Структура осложнений представлена в таблице 4.

Новорождённые от матерей из группы высокого пренатального риска в 194 (84,0%) случаях выписаны из родильного дома домой в удовлетворительном состоянии, а в контрольной группе выписаны в 197 (96,6%) случаях, показатели имели статистически значимые различия ($p < 0,05$). В основной группе 37 (16,0%) новорождённых после 3–5 суток жизни нуждались в переводе для продолжении лечения и наблюдения в ОРИТН 2-го этапа выхаживания или на 2-й этап для выхаживания новорождённых, в контрольной группе — 7 (3,4%), имелись значимые статистические различия между показателями ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 5.

На втором этапе в ОРИТН проводилось лечение 21 новорождённого основной группы и 1 новорождённого группы контроля, показатели имели достоверные различия ($p < 0,05$). Наблюдение и лечение во 2-м этапе выхаживания новорождённых потребовалось у 16 детей

основной и 6 детей контрольной группы, различия достоверны ($p < 0,05$).

Изучение прогностических аспектов пренатального скрининга с целью повышения эффективности пренатального мониторинга и максимально ранней диагностики осложнений беременности позволит на ранних этапах диагностировать неблагоприятные последствия для плода, которые в последующем могут отражаться на состоянии новорождённых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе матерей высокого пренатального риска рождалось больше детей в состоянии асфиксии, особенно в подгруппах с высоким риском по развитию ПЗ, ЗРП, ПР, и детей с ЗВУР в подгруппах с высоким риском по ХА, ПЗ, ЗРП, ПР в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Осложнённое течение раннего неонатального периода у новорождённых в группе с высоким риском пренатального

Таблица 3. Маршрутизация новорождённых по отделениям в раннем неонатальном периоде, $M \pm \sigma$

Table 3. Routing of newborns by departments in the early neonatal period, $M \pm \sigma$

Характеристика	1-я группа ($n=231$), абс. (%)					2-я группа ($n=204$), абс. (%)
	1А, ХА ($n=67$)	1В, ПЗ ($n=66$)	1С, ЗРП ($n=46$)	1D, ПР ($n=52$)	всего	
Совместное пребывание с матерью	63 (94,0 $\pm$ 1,6)	58 (87,9 $\pm$ 2,2)	35 (77,1 $\pm$ 2,8)*	31 (59,6 $\pm$ 3,2)*	187 (81,0 $\pm$ 2,3)*	189 (92,7 $\pm$ 1,8)*
Наблюдение и лечение в ОНИН	3 (4,5 $\pm$ 1,4)	3 (4,6 $\pm$ 1,4)	6 (13,0 $\pm$ 2,2)*	11 (21,2 $\pm$ 2,7)*	23 (10,0 $\pm$ 2,0)*	8 (3,9 $\pm$ 1,3)*
Наблюдение и лечение в ОРИТН	1 (1,5 $\pm$ 0,8)	5 (7,6 $\pm$ 1,7)	5 (10,9 $\pm$ 2,1)*	10 (19,2 $\pm$ 2,6)*	21 (9,1 $\pm$ 1,9)	7 (3,4 $\pm$ 1,3)*

*Различия между значениями показателей подгрупп 1-й группы и показателями 2-й группы достоверны ($p < 0,05$); ХА — хромосомные аномалии у плода; ПЗ — преэклампсия; ЗРП — задержка роста плода; ПР — преждевременные роды; ОНИН — отделение новорождённых и недоношенных; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии.

*Differences between the values of indicators of subgroups of group 1 and indicators of group 2 are significant ($p < 0.05$); ChA (XA) — chromosomal abnormalities in the fetus; ПЗ (PE) — preeclampsia; ЗРП (FGR) — fetal growth retardation; ПР (PB) — premature birth; ОНИН (DNPB) — department of newborns and premature babies; ОРИТН (DICITh) — department of intensive care and intensive therapy.

Таблица 4. Число новорождённых с осложнениями раннего неонатального периода, $M \pm \sigma$

Table 4. Number of newborns with complications of the early neonatal period, $M \pm \sigma$

Осложнение	1-я группа ($n=231$), абс. (%)					2-я группа ($n=204$), абс. (%)
	1А, ХА ($n=67$)	1В, ПЗ ($n=66$)	1С, ЗРП ($n=46$)	1D, ПР ($n=52$)	всего	
Внутриутробная инфекция неуточнённой этиологии	3 (4,5 $\pm$ 1,4)*	1 (1,5 $\pm$ 0,8)	3 (6,5 $\pm$ 1,6)*	0	7 (3,0 $\pm$ 1,1)*	1 (0,5 $\pm$ 0,5)*
Внутриутробная пневмония	1 (1,5 $\pm$ 0,8)	4 (6,1 $\pm$ 1,6)*	5 (10,9 $\pm$ 3,0)*	1 (1,9 $\pm$ 0,9)	11 (4,8 $\pm$ 1,4)*	1 (0,5 $\pm$ 0,5)*
Неонатальная аспирация	1 (1,5 $\pm$ 0,8)	3 (4,6 $\pm$ 1,4)	0	0	4 (1,7 $\pm$ 0,9)	5 (2,5 $\pm$ 1,1)*
Геморрагический синдром	0	2 (3,0 $\pm$ 1,1)*	1 (2,2 $\pm$ 1,0)*	3 (5,8 $\pm$ 1,5)*	6 (2,6 $\pm$ 1,1)*	0*
Респираторный дистресс-синдром	0	0	2 (4,4 $\pm$ 1,3)	20 (38,5 $\pm$ 3,2)*	22 (9,5 $\pm$ 1,9)	0*

*Различия между значениями показателей подгрупп 1-й группы и показателями 2-й группы достоверны ($p < 0,05$); ХА — хромосомные аномалии у плода; ПЗ — преэклампсия; ЗРП — задержка роста плода; ПР — преждевременные роды.

*Differences between the values of indicators of subgroups of group 1 and indicators of group 2 are significant ($p < 0.05$); ChA (XA) — chromosomal abnormalities in the fetus; ПЗ (PE) — preeclampsia; ЗРП (FGR) — fetal growth retardation; ПР (PB) — premature birth.

Таблица 5. Перевод новорождённых на второй этап долечения — число детей, абс. (%)**Table 5.** Transfer of newborns to the second stage of further treatment — number of children, abs. (%)

Характеристики	1-я группа (n=231), абс. (%)					2-я группа (n=204), абс. (%)
	1А, ХА (n=67)	1В, ПЗ (n=66)	1С, ЗРП (n=46)	1D, ПР (n=52)	всего	
Выписаны домой	64 (95,5±1,4)	60 (90,9±1,9)	37 (80,4±2,6)	33 (63,5±3,1)	194 (84,0±2,4)*	197 (96,6±1,3)*
Перевод в ОРИТН 2-го этапа выхаживания	1 (1,5±0,8)	5 (7,6±1,7)	5 (10,9±2,0)*	10 (19,2±2,6)*	21 (9,1±1,9)*	1 (0,5±0,5)*
Перевод на 2-й этап выхаживания новорождённых	2 (3,0±1,1)	1 (1,5±0,8)	4 (8,7±1,8)*	9 (17,3±2,5)*	16 (6,9±1,7)*	6 (2,9±1,2)*

* Различия между значениями показателей подгрупп 1-й группы и показателями 2-й группы достоверны ($p < 0,05$); ХА — хромосомные аномалии у плода; ПЗ — преэклампсия; ЗРП — задержка роста плода; ПР — преждевременные роды; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии.

*Differences between the values of indicators of subgroups of group 1 and indicators of group 2 are significant ($p < 0.05$); ChA (XA) — chromosomal abnormalities in the fetus; PE (PE) — preeclampsia; FGR (FGR) — fetal growth retardation; PB (PB) — premature birth; DICITh (DICITh) — department of intensive care and intensive therapy.

скрининга встречалось достоверно чаще по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Новорождённые от матерей группы высокого перинатального риска по развитию ПЗ, ЗРП, ПР и ХА у плода чаще нуждались в наблюдении и лечении в раннем неонатальном периоде по сравнению с группой детей от матерей с низким риском, что указывает на снижение у этих детей адаптационных возможностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 3. С. 14–18.
2. Cuckle H., Platt L.D., Thornburg L.L., et al. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results // Ultrasound Obstet Gynecol. 2015. Vol. 45, N 2. P. 199–204. doi: 10.1002/uog.13390
3. Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome // Obstet Gynecol. 2007. Vol. 110, N 3. P. 651–657. doi: 10.1097/01.AOG.0000278570.76392.a6
4. Coco C., Jeanty Ph. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities // Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 193, No. 3 Pt 1. P. 732–738. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.074
5. Smith-Bindman R., Chu P., Goldberg J.D. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome // Prenat Diagn. 2007. Vol. 27, N 6. P. 535–544. doi: 10.1002/pd.1725
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицин-
ской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Режим доступа: 1130n.pdf. Дата обращения: 04.07.2022.
7. Palomaki G.E., Lambert-Messerlian G.M., Canick J.A. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester // Adv Clin Chem. 2007. Vol. 43. P. 177–210.
8. Cnossen J.S., Morris R.K., ter Riet G., et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis // CMAJ. 2008. Vol. 178, N 6. P. 701–711. doi: 10.1503/cmaj.070430
9. Palomaki G.E., Eklund E.E., Neveux L.M., Lambert-Messerlian G.M. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures // Prenat Diagn. 2015. Vol. 35, N 8. P. 789–796. doi: 10.1002/pd.4609
10. Than N.G., Romero R., Hillermann R., et al. Prediction of preeclampsia — a workshop report // Placenta. 2008. Vol. 29, Suppl. A. P. S83–S85. doi: 10.1016/j.placenta.2007.10.008
11. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R., et al. Potential markers of preeclampsia — a review // Reprod Biol Endocrinol. 2009. Vol. 7, N 70. P. 1–14. doi: 10.1186/1477-7827-7-70

12. Dagklis T., Plasencia W., Maiz N., Duarte I., Nicolaidis K.H. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 31, N 2. P. 132–135. doi: 10.1002/uog.5224
13. Hedley P.L., Placing S., Wajdemann K., Carlsen A.L., Shalmi A.C. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia // *Prenat Diagn.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 103–109. doi: 10.1002/pd.2337
14. Lain S.J., Algert C.S., Tasevski V., Morris J.M., Roberts C.L. Record linkage to obtain birth outcomes for the evaluation of screening biomarkers in pregnancy: a feasibility study // *BMC Med Res Methodol.* 2009. Vol. 9. P. 48. doi: 10.1186/1471-2288-9-48
15. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 848 с.
16. Белоусова Т.В., Андрюшина И.В. Задержка внутриутробного развития и её влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* 2015. Т. 14, № 1. С. 23–30. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1259
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin No. 134: fetal growth restriction // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121, N 5. P. 1122–1133. doi: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9
18. Baer R.J., Rogers E.E., Partridge J.C., et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight // *J Perinatol.* 2016. Vol. 36, N 11. P. 1008–1013. doi: 10.1038/jp.2016.118
19. Iliodromiti S., Mackay D.F., Smith G.C., et al. Customised and noncustomised birth weight centiles and prediction of stillbirth and infant mortality and morbidity: a cohort study of 979,912 term singleton pregnancies in Scotland // *PLoS Med.* 2017. Vol. 14, N 1. P. e1002228. doi: 10.1371/journal.pmed.1002228
20. Beune I.M., Bloomfield F.H., Ganzevoort W., et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn // *J Pediatr.* 2018. Vol. 196. P. 71–76.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059
21. Grimberg A., DiVall S.A., Polychronakos C., et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency // *Horm Res Paediatr.* 2016. Vol. 86, N 6. P. 361–397. doi: 10.1159/000452150
22. Beukers F., Rotteveel J., van Weissenbruch M.M., et al. Growth throughout childhood of children born growth restricted // *Arch Dis Child.* 2017. Vol. 102, N 8. P. 735–741. doi: 10.1136/archdischild-2016-312003
23. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects // *Clin Med Insights Pediatr.* 2016. Vol. 10. P. 67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070
24. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 № 600 (ред. от 12.03.2015) «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребёнка». Москва, 2013. Режим доступа: <http://pravo-med.ru/legislation/rz/5298/?ysclid=l5772b-j5bg449907749>. Дата обращения: 04.07.2022.
25. Протопопова Н.В., Самчук П.М., Кравчук Н.В. Клинические протоколы. Иркутск, 2006. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/6233996/>. Дата обращения: 04.07.2022.
26. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Health Service Executive. Clinical Practice Guideline. Fetal growth restriction — recognition, diagnosis and management. Режим доступа: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>. Дата обращения: 05.07.2022.
27. Blue N.R., Beddow M.E., Savabi M., et al. A comparison of methods for the diagnosis of fetal growth restriction between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 131, N 5. P. 835–841. doi: 10.1097/AOG.0000000000002564
28. Kanasaki K., Kalluri R. The biology of preeclampsia // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76, N 8. P. 831–837. doi: 10.1038/ki.2009.284
29. Орлов В.И., Крымшохалова З.С., Маклюк А.М., и др. Ранние маркеры гестоза беременных и задержки роста плода // *Вестник РУДН.* 2009. № 7. С. 21–25.

REFERENCES

1. Zamanskaya TA, Evseeva ZP, Evseev AV. Biochemical screening in the first trimester in predicting pregnancy complications. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2009;3:14–18. (In Russ).
2. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, et al. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):199–204. doi: 10.1002/uog.13390
3. Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G. First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(3):651–657. doi: 10.1097/01.AOG.0000278570.76392.a6
4. Coco C, Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):732–738. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.074
5. Smith-Bindman R, Chu P, Goldberg JD. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2007;27(6):535–544. doi: 10.1002/pd.172527:535
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n dated October 20, 2020 «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilyu akusherstvo i ginekologiya». Available from: 1130n.pdf. (In Russ).
7. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem.* 2007;43:177–210.
8. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701–711. doi: 10.1503/cmaj.070430
9. Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, Lambert Messerlian GM. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):789–796. doi: 10.1002/pd.4609

10. Than NG, Romero R, Hillermann R, et al. Prediction of preeclampsia — a workshop report. *Placenta*. 2008;29 Suppl. A:S83–85. doi: 10.1016/j.placenta.2007.10.008
11. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, et al. Potential markers of preeclampsia — a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7(70):1–14. doi: 10.1186/1477-7827-7-70
12. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):132–135. doi: 10.1002/uog.5224
13. Hedley PL, Placing S, Wøjdemann K, Carlsen AL, Shalmi AC. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2010;30(2):103–109. doi: 10.1002/pd.2337
14. Lain SJ, Algert CS, Tasevski V, Morris JM. Record linkage to obtain birth outcomes for the evaluation of screening biomarkers in pregnancy: a feasibility study. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:48. doi: 10.1186/1471-2288-9-48
15. Volodin NN, ed. *Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 848 p. (In Russ).
16. Belousova TV, Andrushina IV. Intrauterine growth retardation and its impact on children's health in after-life. The possibility of nutrition support. *Current Pediatrics*. 2015;14(1):23–30. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v14i1.1259
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1122–1133. doi: 10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9
18. Baer RJ, Rogers EE, Partridge JC, et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. *J Perinatol*. 2016;36(11):1008–1013. doi: 10.1038/jp.2016.118
19. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, et al. Customised and non-customised birth weight centiles and prediction of stillbirth and infant mortality and morbidity: a cohort study of 979,912 term singleton pregnancies in Scotland. *PLoS Med*. 2017;14(1):e1002228. doi: 10.1371/journal.pmed.1002228
20. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, et al. Consensus based definition of growth restriction in the newborn. *J Pediatr*. 2018;196:71–76.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.059
21. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(6):361–397. doi: 10.1159/000452150
22. Beukers F, Rotteveel J, van Weissenbruch MM, et al. Growth throughout childhood of children born growth restricted. *Arch Dis Child*. 2017;102(8):735–741. doi: 10.1136/archdischild-2016-312003
23. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67–83. doi: 10.4137/CMPed.S40070
24. Order of the Moscow Department of Health of 14.06.2013 No. 600 (ed. of 12.03.2015) «O sovershenstvovanii organizatsii prenatal'noi (dorodovoi) diagnostiki narushenii razvitiya ploda/rebenka». Moscow; 2013. Available from: <http://pravo-med.ru/legislation/rz/5298/?ysclid=l5772bj5bg449907749>. (In Russ).
25. Protopopova NV, Samchuk PM, Kravchuk NV. Clinical protocols [Klinicheskie protokoly]. Irkutsk, 2006. Available from: <https://studfile.net/preview/6233996/>. (in Russ).
26. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Health Service Executive. Clinical Practice Guideline. Fetal growth restriction — recognition, diagnosis and management. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/fetal-growth-restriction.pdf>
27. Blue NR, Beddow ME, Savabi M, et al. A comparison of methods for the diagnosis of fetal growth restriction between the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):835–841. doi: 10.1097/AOG.0000000000002564
28. Kanasaki K, Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney Int*. 2009;76(8):831–837 doi: 10.1038/ki.2009.284
29. Orlov VI, Krymshokalova ZS, Maklyuk AM, et al. Rannie markery gestoza beremennykh i zaderzhki rosta ploda. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov*. 2009;7(2):21–25. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Самчук Петр Михайлович**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-8922>;
e-mail: samchuk_p_m@staff.sechenov.ru

Цароева Инна Хасановна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7474>;
e-mail: tsaroevainna@mail.ru

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

Азоева Эвелина Лазаревна, аспирант,
врач акушер-гинеколог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-2423>;
e-mail: ewelina.azoeva@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Petr M. Samchuk**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-8922>;
e-mail: samchuk_p_m@staff.sechenov.ru

Inna K. Tsaroeva, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7474>;
e-mail: tsaroevainna@mail.ru

Anatoliy I. Ishchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

Evelina L. Azoeva, postgraduate student, gynecologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-2423>;
e-mail: ewelina.azoeva@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180>

Коррекция железодефицитных состояний при аномальных маточных кровотечениях

Л.А. Озолина, Т.Н. Савченко, Е.Д. Головки

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Железодефицитные состояния (ЖДС), протекающие латентно или в виде железодефицитной анемии (ЖДА), распространены в гинекологии, особенно у пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК).

Цель исследования — изучение эффективности препарата, содержащего сульфат железа и поливитамины, для коррекции латентного дефицита железа и лечения ЖДА лёгкой степени у пациенток с АМК.

Материалы и методы. Проведено всестороннее клинико-лабораторное и инструментальное обследование 60 женщин в возрасте от 35 до 50 лет с АМК и выявлена различная гинекологическая патология: полипы или гиперплазия эндометрия, аденомиоз, миома матки. Обследованных пациенток с АМК разделили на две группы: 1-я группа ($n=38$) — женщины с латентным ЖДС, 2-я группа ($n=22$) — женщины с ЖДА. Кроме того, у всех пациенток, помимо гинекологических заболеваний, выявлена и экстрагенитальная патология. Обследованным пациенткам назначали сульфат железа с поливитаминами в течение 1–3 мес.

Результаты. До лечения уровень гемоглобина у обследованных пациенток колебался от 95 до 130 г/л; при этом в 1-й группе он составил в среднем $127,1 \pm 1,8$ г/л, а во 2-й группе — $100,3 \pm 2,1$ г/л. Уровень сывороточного железа в обследованных группах был равен $9,8 \pm 0,2$ и $6,9 \pm 1,3$ мкмоль/л, соответственно. После лечения средние уровни гемоглобина и сывороточного железа достоверно повысились, достигли нормы у всех обследованных и составили: гемоглобин в 1-й группе — $143,3 \pm 1,8$ г/л, во 2-й группе — $122,5 \pm 1,5$ г/л, сывороточное железо в 1-й группе — $14,9 \pm 0,2$ мкмоль/л, во 2-й группе — $13,5 \pm 1,0$ мкмоль/л. Отмечено также достоверное повышение до нормальных значений и других показателей общего и биохимического анализа крови.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности сульфата железа с поливитаминами в лечении железодефицитных состояний у гинекологических больных с аномальными маточными кровотечениями.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения (АМК); железодефицитное состояние (ЖДС); железодефицитная анемия (ЖДА); препараты двухвалентного железа; сульфат железа с поливитаминами.

Как цитировать:

Озолина Л.А., Савченко Т.Н., Головки Е.Д. Коррекция железодефицитных состояний при аномальных маточных кровотечениях // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 173–180. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180>

Correction of iron deficiency in patients with abnormal uterine bleeding

Lyudmila A. Ozolinya, Tat'yana N. Savchenko, Elizaveta D. Golovko

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

ABSTRACT

INTRODUCTION: Iron deficiency (ID) occurring latently or as iron deficiency anemia (IDA) is common in gynecology, particularly in patients with abnormal uterine bleeding (AUB).

AIM: We aimed at exploring the efficiency of a medication containing ferrous sulfate and multivitamins for the correction of latent ID and treatment of mild IDA in AUB patients.

MATERIALS AND METHODS: We performed a comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination of 60 women aged 35 to 50 years with AUB, revealing many gynecological pathologies (endometrial polyps or hyperplasia, adenomyosis, and uterine myoma). The examined patients with AUB were divided into two groups: women with latent ID (group 1, $n=38$) and women with IDA (group 2, $n=22$). Moreover, all the patients had extragenital pathology in addition to gynecological diseases. As a treatment, ferrous sulfate with multivitamins was prescribed for 1–3 months.

RESULTS: Before treatment, the hemoglobin level in the examined patients ranged from 95 to 130 g/L, with an average of 127.1 ± 1.8 g/L in group 1 and 100.3 ± 2.1 g/L in group 2. Serum iron concentrations in the examined groups were 9.8 ± 0.2 and 6.9 ± 1.3 $\mu\text{mol/L}$, respectively. After treatment, the average levels of hemoglobin and serum iron increased significantly and reached normal levels in all those examined. Hemoglobin was 143.3 ± 1.8 g/L in group 1 and 122.5 ± 1.5 g/L in group 2, whereas serum iron was 14.9 ± 0.2 $\mu\text{mol/L}$ in group 1 and 13.5 ± 1.0 $\mu\text{mol/L}$ in group 2. Furthermore, a significant increase to normal values was observed in other indicators of complete blood count and biochemical analysis.

CONCLUSIONS: The results of the study reveal a high clinical efficiency of ferrous sulfate and multivitamins in the treatment of ID in patients with AUB.

Keywords: abnormal uterine bleeding; iron deficiency; iron deficiency anemia; medications with ferrous sulfate; ferrous sulfate with multivitamins.

To cite this article:

Ozolinya LA, Savchenko TN, Golovko ED. Correction of iron deficiency in patients with abnormal uterine bleeding. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):173–180. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-173-180

Received: 02.03.2022

Accepted: 15.06.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, более 1,62 млрд человек в мире страдают железодефицитной анемией (ЖДА), свыше 3 млрд человек в мире имеют скрытый дефицит железа, и чаще всего среди этих пациентов — женщины репродуктивного возраста и дети до 5 лет [1, 2]. Выраженный дефицит железа имеет каждая третья женщина репродуктивного возраста и каждая вторая беременная, несмотря на то что данное состояние можно купировать путём назначения железосодержащих препаратов. Повидимому, высокая распространённость латентного дефицита железа и железодефицитной анемии связаны с несвоевременной диагностикой данных состояний [2, 3].

Под латентным дефицитом железа понимают полное истощение железа в депо, однако признаков развития анемии ещё нет. Манифестный дефицит железа, или железодефицитная анемия, возникает при снижении функционального (гемоглобинового и миоглобинового) фонда железа и проявляется симптомами анемии и гипосидероза [3, 4].

Причины железодефицитных состояний (ЖДС) разнообразны: недостаточное поступление данного микроэлемента с пищей, мальабсорбция, кровотечения из верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, а у женщин — аномальные маточные кровотечения (АМК) — обильные менструации и/или ациклические кровотечения [4, 5]. У женщин с обильными менструальными кровотечениями и другими видами АМК даже при питании продуктами, богатыми железом, неизбежно развивается ЖДС, которое в дальнейшем приводит к ЖДА [4, 5]. Причины АМК отражены в классификации АМК, предложенной ВОЗ в 2011 году, где представлены четыре гинекологических заболевания (полип, аденомиоз, миома, малигнизация или гиперплазия эндометрия) и четыре состояния, приводящих к обильным менструальным или ациклическим маточным кровотечениям, без структурных изменений матки (коагулопатия, овуляторная дисфункция, эндометриальная дисфункция, ятрогенное воздействие).

Хроническая кровопотеря более 80 мл сопровождается регулярной потерей более 50 мг железа. Кроме того, дефицит железа распространён среди веганов и вегетарианцев, которые встречаются и среди гинекологических больных, поэтому тщательный сбор анамнеза с выяснением особенностей питания важен для своевременной диагностики [6, 7].

ЖДА следует дифференцировать от анемии хронического заболевания. У гинекологических больных развитию анемии хронического заболевания, помимо экстрагенитальной патологии, способствуют хроническая урогенитальная инфекция, наличие онкологической патологии, химиотерапия, которые сопровождаются избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкин-1, интерферон- γ), подавляющих выработку эритропоэтина и функцию красного костного мозга [6, 7].

Согласно российским Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению железодефицитной анемии [4], диагноз ЖДА ставится при выявлении в общем анализе крови, выполненном ручным методом, уровня гемоглобина менее 110 г/л, количества эритроцитов менее $3,8 \times 10^{12}$ /л, снижения цветового показателя ниже 0,85, а также повышения или снижения числа ретикулоцитов. Дополнительно выявляют анизоцитоз и пойкилоцитоз. При выполнении общего анализа крови на аппарате определяется также снижение среднего объёма эритроцита менее 80 фл, среднего содержания гемоглобина в эритроците менее 26 пг, средней концентрации гемоглобина в эритроците менее 320 г/л, повышение степени анизоцитоза эритроцитов более 14% [4].

В биохимическом анализе крови при этом выявляют уровень сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) более 69 мкмоль/л, снижение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 1%, снижение уровня сывороточного ферритина (СФ) менее 30 мкмоль/л [4].

Латентное ЖДС и ЖДА лёгкой степени выявляются только при лабораторном исследовании. Поэтому пациенткам, входящим в группу риска по развитию ЖДС, необходимо своевременно проводить общий анализ крови, а также определение уровня сывороточного железа, ферритина сыворотки и насыщения трансферрина железом, чтобы как можно раньше начинать коррекцию данных нарушений. В противном случае ЖДС прогрессирует и появляется клиническая симптоматика (слабость, головокружения, головная боль, сердцебиение, одышка, снижение работоспособности), с последующим развитием сидеропенического синдрома (изменения кожи и её придатков, синевая склер, изменения слизистых оболочек, поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения в иммунной системе и др.) [7, 8].

Лечение ЖДС всегда включает диету, богатую белком и продуктами, содержащими железо (красное мясо, печень), но одной диеты недостаточно, всегда необходимо назначать препараты железа. При латентном дефиците железа и лёгкой степени анемии назначают препараты железа перорально, при тяжёлой степени анемии возможно и парентеральное введение. Общеизвестным считается назначение пероральных препаратов как двух-, так и трёхвалентного железа, однако биодоступность двухвалентного железа в организме человека составляет 30–40%, а трёхвалентного — 10–20% [7–9].

Двухвалентное железо, попадая в желудочно-кишечный тракт, преобразуется в трёхвалентное, при этом высвобождаются свободные радикалы. Этим объясняется более частое возникновение побочных эффектов (тошнота, рвота, металлический привкус во рту, запор или диарея). Вместе с тем частота побочных эффектов и их выраженность варьируют в зависимости от того, какой конкретно препарат применяется. При латентном

дефиците железа для нормализации его уровня обычно достаточно 1 месяца приёма пероральных препаратов, содержащих железо, при ЖДА лёгкой степени продолжительность лечения может составлять 3 мес, при ЖДА средней и тяжёлой степени — 4,5–6 мес.

При латентном дефиците железа препарат выбора с двухвалентным железом — это Fenules®, содержащий в кислотоустойчивой капсуле микрогранулы сульфата железа с поливитаминами. В одной капсуле содержится 150 мг безводного сульфата железа (55 мг элементарного железа), 2 мг тиамин мононитрата, 2 мг рибофлавина, 50 мг аскорбиновой кислоты, 15 мг никотинамида, 2,5 мг кальция пантотената, 1 мг пиридоксина гидрохлорида и вспомогательные вещества. Доза железа соответствует рекомендациям ВОЗ по лечению ЖДА, а поливитамины, содержащиеся в препарате (аскорбиновая кислота и витамины группы В), представляют собой запатентованный синергичный комплекс для улучшения всасывания железа и восстановления нарушенного метаболизма, вызванного его дефицитом [10]. Препарат выпускается в капсулах, растворяющихся в тонком кишечнике, а технология «Non Pareil» обеспечивает постепенное выделение компонентов препарата, равномерное поступление ионов железа, что снижает частоту развития побочных эффектов.

К парентеральному введению железа у гинекологических больных прибегают при необходимости быстро повысить уровень гемоглобина и сывороточного железа, как, например, у пациенток с анемией средней или тяжёлой степени, готовящихся к хирургическому лечению [11, 12].

Цель исследования — изучение эффективности препарата, содержащего сульфат железа и поливитамины для коррекции латентного дефицита железа и лечения ЖДА лёгкой степени у пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 60 пациенток в возрасте от 35 до 50 лет с латентным дефицитом железа и анемией лёгкой степени. В 1-ю группу вошли 38 женщин с латентным дефицитом железа, во 2-ю группу — 22 пациентки с ЖДА лёгкой степени. Все больные предъявляли жалобы на обильные менструальные и/или ациклические маточные кровотечения, слабость и снижение работоспособности. Учитывая наличие аномальных маточных кровотечений в течение более 6 мес, пациенткам проведено всестороннее обследование, включающее общий и биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости. Для уточнения диагноза, с целью исключения или подтверждения органической патологии выполняли гистероскопию и отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки. Полученный при выскабливании материал

отправляли на гистологическое исследование. Учитывая возможность наличия анемии хронических заболеваний, всем пациенткам проведено обследование желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) для исключения хронического гастрита, колита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также хронических вялотекущих инфекций. С этой целью выполняли также эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию, флюорографию грудной клетки, микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища. Для коррекции латентного дефицита железа или анемии лёгкой степени назначали капсулы, содержащие сульфат железа и поливитамины (по 1 капсуле 1 раз в день, перорально) в течение 1 мес пациенткам 1-й группы и в течение 3 мес — пациенткам 2-й группы. Для лечения пациенток применяли уже хорошо известный железосодержащий препарат (Fenules®), который разрешен для назначения даже беременным.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До лечения уровень гемоглобина у обследованных пациенток колебался от 95 до 130 г/л, причём в 1-й и 2-й группе женщин уровень гемоглобина в среднем составил соответственно $127,1 \pm 1,8$ и $100,3 \pm 2,1$ г/л, а уровень сывороточного железа — $9,8 \pm 0,2$ и $6,9 \pm 1,3$ мкмоль/л (норма — более 12,5 мкмоль/л).

При сборе анамнеза, гинекологическом исследовании и дополнительных методах обследования (УЗИ органов малого таза, гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание, гистологическое исследование) достоверных различий по частоте выявления гинекологических заболеваний между группами не выявлено. Продолжительность менструации составила в среднем в 1-й группе $6,5 \pm 1,5$ дня, а во 2-й группе $6,9 \pm 0,9$ дня. Продолжительность заболевания варьировала от 6 до 12 мес. Достоверных различий между группами по особенностям менструальной функции среди обследованных пациенток не отмечено. Частота выявленных гинекологических заболеваний как причин АМК представлена на рис. 1.

Причинами АМК (см. рис. 1) стали, соответственно по группам: у 18 (47,4%) и 10 (45,5%) больных — гиперплазия или полип эндометрия, у 12 (31,6%) и 7 (31,8%) больных — аденомиоз, у 17 (44,7%) и 11 (50,0%) больных — миома матки, без статистически значимых различий между группами. Диагноз гинекологического заболевания подтверждён УЗИ, гистероскопией и гистологическим исследованием.

Кроме гинекологических заболеваний, у многих обследованных выявлена и экстрагенитальная патология (рис. 2).

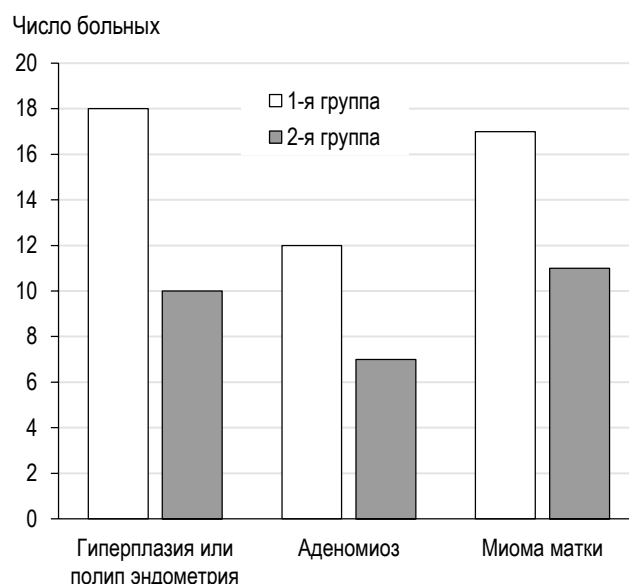


Рис. 1. Частота гинекологических заболеваний у обследованных пациенток с аномальными маточными кровотечениями и железодефицитными состояниями.

Fig. 1. The frequency of gynecological diseases in the examined patients with abnormal uterine bleeding and iron deficiency conditions.

Согласно полученным результатам (см. рис. 2), у многих обследованных больных констатировано 2–3 заболевания. Наиболее часто встречались у пациенток обеих групп гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь). Учитывая полученные данные, у трети обследованных диагностировали метаболический синдром, который, как известно, предрасполагает к гинекологическим заболеваниям, сопровождающимся АМК и развитием ЖДС [13, 14]. Можно отметить также достоверно более высокую

частоту ($p < 0,05$) сахарного диабета, хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и дыхательной системы у пациенток с ЖДА по сравнению с пациентками, имеющими латентный дефицит железа. Наличие хронических воспалительных заболеваний у женщин с АМК, возможно, предрасполагало не только к железодефицитной анемии, но и анемии хронических заболеваний. Поэтому лечению хронического воспалительного заболевания также уделяли должное внимание. Всем больным по показаниям назначали антибактериальную, гемостатическую и антианемическую терапию. В качестве железосодержащего препарата был выбран препарат, содержащий сульфат железа и поливитамины, который назначается по 1 капсуле 1 раз в сутки, при этом капсула не растворяется в желудке и её содержимое не раздражает слизистую желудка. Растворение капсулы происходит в тонком кишечнике, где имеются возможности для максимального всасывания железа. Курс лечения препаратом составлял 1 мес у пациенток 1-й группы и 3 мес у пациенток 2-й группы.

Уровни гемоглобина, число эритроцитов, цветовой показатель, содержание ферритина и коэффициент насыщения трансферрина до и после лечения представлены в таблице.

До начала лечения уровень гемоглобина у всех обследованных женщин колебался от 100 до 128 г/л, при этом средний уровень гемоглобина в 1-й группе пациенток с латентным дефицитом железа составил $123,7 \pm 2,6$ г/л, а во 2-й группе пациенток с анемией лёгкой степени — $102,3 \pm 1,9$ г/л. Среднее количество эритроцитов составило в 1-й группе $(4,1 \pm 0,1) \times 10^{12}/л$, во 2-й группе — $(3,6 \pm 0,2) \times 10^{12}/л$. Гематокрит у обследованных больных колебался от 33 до 41%, среднее его значение составило в 1-й группе $34,9 \pm 1,7\%$, во 2-й группе — $31,3 \pm 0,8\%$.

Цветовой показатель в 1-й группе в среднем составил $0,9 \pm 0,1\%$, во 2-й группе — $0,78 \pm 0,1\%$. Содержание

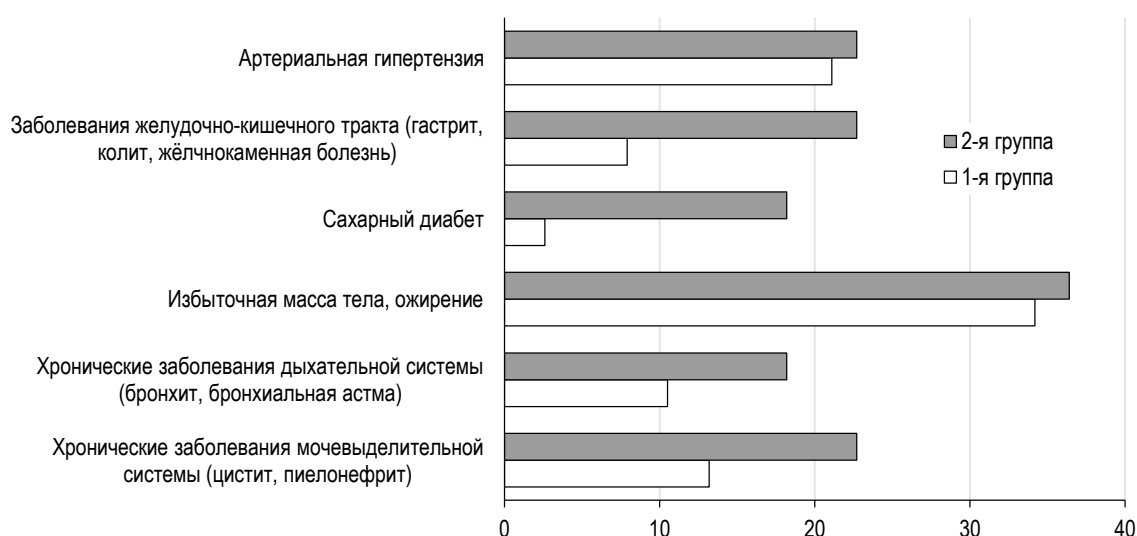


Рис. 2. Частота экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток с аномальными маточными кровотечениями, %.

Fig. 2. The frequency of extragenital pathology in the examined patients with abnormal uterine bleeding, %.

Таблица. Показатели клинического и биохимического анализа крови у обследованных пациенток

Table. Indicators of clinical and biochemical blood analysis in the examined patients

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	123,7±2,6	143,3±1,8*	102,3±1,9	122,5±1,5*
Число эритроцитов, 10 ¹² /л	4,1±0,1	4,8±0,3	3,6±0,2	4,3±0,3
Гематокрит, %	34,9±1,7	41,5±2,8	31,3±0,8	38,8±1,9
Цветовой показатель, %	0,9±0,1	1,0±0,1	0,78±0,1	0,9±0,1
Сывороточное железо, мкмоль/л	10,1±0,5	14,9±0,2*	9,3±0,9	13,5±1,0*
Ферритин, мкг/л	14,8±1,9	16,7±1,1*	12,1±1,9	15,9±2,0*
Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), %	20,3±2,4	35,8±1,8*	15,6±0,9	30,1±0,8*

* $p < 0,05$.

сывороточного железа было снижено у всех обследованных: в 1-й группе — 10,1±0,5 мкмоль/л, во 2-й группе — 9,3±0,9 мкмоль/л. Выявлено также снижение уровня ферритина у всех обследованных: в 1-й группе — до 14,8±1,9 мкг/л, во 2-й группе — до 12,1±1,9 мкг/л. Коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) в 1-й группе составлял 20,3±2,4%, во 2-й группе — 15,6±0,9%.

Всем обследованным больным, помимо антианемической терапии, рекомендовали диету, богатую белком и железом. Антианемическую терапию обследованные больные переносили хорошо, выраженных побочных эффектов действия препарата не отмечено.

Повторное лабораторное обследование провели через 1–3 мес лечения. Уровень гемоглобина достоверно повысился у всех обследованных пациенток, в 1-й группе средний уровень его составил 143,3±1,8 г/л (прирост 15,8%), во 2-й группе — 122,5±1,5 г/л (прирост 19,7%). Количество эритроцитов в среднем составило в 1-й и 2-й группе соответственно (4,8±0,3)×10¹²/л (прирост 17,0%) и (4,3±0,3)×10¹²/л (прирост 19,4%). Гематокрит через 3 мес у обследованных больных колебался от 38 до 45% и среднее его значение составило в 1-й группе 41,5±2,8% и во 2-й группе 38,8±1,9%. Цветовой показатель в обеих группах был в пределах нормы (0,85–1,2%).

Содержание сывороточного железа увеличилось в обеих группах пациенток и достигло нормальных значений: в 1-й группе составило в среднем 14,9±0,2 мкмоль/л, а во 2-й группе — 13,5±1,0 мкмоль/л. При анализе уровня ферритина установлено, что он благодаря проведённой терапии достоверно увеличился: в 1-й группе от 14,8±1,9 до 16,7±1,1 мкг/л, а во 2-й группе — от 12,1±1,9 до 15,9±2,0 мкг/л ($p < 0,05$). Отмечено также достоверное увеличение коэффициента насыщения трансферрина железом: от 20,3±2,4 до 35,8±1,8% в 1-й группе и от 15,6±0,9 до 30,1±0,8% во 2-й группе обследованных ($p < 0,05$).

Таким образом, отмечено достоверное повышение уровней гемоглобина, сывороточного железа, ферритина и коэффициента насыщения трансферрина железом на фоне проводимой терапии препаратом, содержащим сульфат железа и поливитамины, у всех обследованных пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого клинического исследования убедительно подтверждают эффективность приёма препарата в течение 1 месяца для коррекции латентного дефицита железа и в течение 3 месяцев — для лечения ЖДА лёгкой степени у гинекологических больных с АМК. Однократный приём в сутки капсулы, содержащей сульфат железа и поливитамины, можно рекомендовать женщинам с обильными менструальными кровотечениями, не имеющим органической гинекологической патологии, у которых ещё не развилось железодефицитное состояние, в качестве его профилактики. Своевременное назначение железосодержащего перорального препарата даёт возможность восстановить потери железа с менструацией и служит профилактикой возникновения ЖДА. Кроме того, назначение данного препарата целесообразно больным, страдающим хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, при которых снижается способность всасывания железа, поступающего с пищей, и требуется повышенное его поступление.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Branca F., Mahy L., Mustafa T.S. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth // *Bull World Health Organ*. 2014. Vol. 92, N 4. P. 231. doi: 10.2471/BLT.14.137810
2. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: WHO, 2015. 48 p.
3. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Добрецова Т.А. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 32 с.
4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Москва, 2015. 43 с.
5. Яглов В.В. Лечение анемии у женщин с нарушением менструального цикла // *Гинекология*. 2001. Т. 3, № 5. С. 182–184.
6. Дикке Г.Б., Стуклов Н.И. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у женщин репродуктивного возраста. Консенсус акушера-гинеколога и гематолога // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 9 (приложение).
7. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 4. С. 287–293. doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-293
8. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В., и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006. № 1. С. 64–68.
9. Mirza F.G., Abdul-Kadir R., Breymann C., Fraser I.S., Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health // *Expert Rev Hematol*. 2018. Vol. 11, N 9. P. 727–736. doi: 10.1080/17474086.2018.1502081
10. Фенюльс® (Fenules). Инструкция по применению. [Internet]. VIDAL. Справочник лекарственных средств. Дата обращения: 09.09.2021. Доступ по ссылке: https://www.vidal.ru/drugs/fenules_1286
11. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Стрельникова Е.В., Данилов А.Ю., Иванец Т.Ю. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с меноррагиями // *Проблемы репродукции*. 2017. Т. 23, № 4. С. 50–55. doi: 10.17116/repro201723450-55
12. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Лейомиома матки и железодефицитная анемия. Вариант предоперационной подготовки // *Медицинский Совет*. 2019. № 13. С. 178–182.
13. Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.С., и др. Значение определения маркеров воспаления у беременных с анемическим синдромом и ожирением // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20, № 5. С. 639–646.
14. Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Садыкова К.Ж., Нускабаева Г.О. Анемии при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме // *Вестник АГИУВ*. 2014. № 3. С. 59–62.

REFERENCES

1. Branca F, Mahy L, Mustafa TS. The lack of progress in reducing anaemia among women: the inconvenient truth. *Bull World Health Organ*. 2014;92(4):231. doi: 10.2471/BLT.14.137810
2. World Health Organization. *The global prevalence of anaemia in 2011*. Geneva: WHO; 2015. 48 p.
3. Radzinskiy VE, Galina TV, Dobretsova TA. *The iron shield of reproductive health. Therapeutic strategies for iron deficiency anemia. Newsletter*. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens; 2015. 32 p. (In Russ).
4. Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, Tarasova IS. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zhelezodefitsitnoi anemii*. Moscow; 2015. 43 p. (In Russ).
5. Yaglov VV. Treatment of anemia in women with menstrual disorders. *Gynecology*. 2001;3(5):182–184. (In Russ).
6. Dikke GB, Stuklov NI. Algorithms for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia and latent iron deficiency in women of reproductive age. Consensus of obstetrician-gynecologist and hematologist. *Obstet Gynecol*. 2020;(9 suppl.). (In Russ).
7. Bolotova EV, Dudnikova AV, Krutova VA. Frequency and features of iron-deficient conditions in women of reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):287–293. (In Russ). doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-4-287-293
8. Burlev VA, Konovodova EN, Ordzhonikidze NV, et al. Treatment of latent iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2006;(1):64–68. (In Russ).
9. Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breymann C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):727–736. doi: 10.1080/17474086.2018.1502081
10. Fenules® (Fenules). Instructions for use [Internet]. VIDAL. Directory of medicines. [cited 2021 Aug 9]. (In Russ). Available from: https://www.vidal.ru/drugs/fenules_1286
11. Fedorova TA, Borzykina OM, Strelnikova EV, Danilov Alu, Ivanets Tlu. Correction of iron deficiency anemia in patients with menorrhagia. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(4):50–55. (In Russ). doi: 10.17116/repro201723450-55

- 12.** Tikhomirov AL, Sarsaniya SI. Uterine leiomyoma and IDA. Variant of preoperative preparation. *Meditsinskiy sovet*. 2019;(13):178–182. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2019-13-178-182
- 13.** Prokhorenko TS, Zima AP, Saprina TS, et al. Significance of inflammation markers determined in pregnant women with anemic

- syndrome and obesity. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(5):639–646. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-639-646
- 14.** Shalkharova ZhS, Shalkharova ZhN, Sadykova KZh, Nuskabaeva GO. Anemia in abdominal obesity and metabolic syndrome. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachei*. 2014;(3):59–62. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Озолия Людмила Анатольевна**, д.м.н., профессор;
адрес: 117198, Москва, ул. Островитянова, 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>;
eLibrary SPIN: 3157-3682;
e-mail: 12111944t@mail.ru

Головко Елизавета Дмитриевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6648-3103>;
eLibrary SPIN: 3453-6078;
e-mail: e.d.golovko@mail.ru

AUTHORS INFO

***Lyudmila A. Ozolinya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 117198, Moscow, Ostrovityanova str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Tat'yana N. Savchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>;
eLibrary SPIN: 3157-3682;
e-mail: 12111944t@mail.ru

Elizaveta D. Golovko, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6648-3103>;
eLibrary SPIN: 3453-6078;
e-mail: e.d.golovko@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188>

Презеклампсия в анамнезе: значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A и ХГЧ в прогнозировании рецидива

С.А. Галеева, И.Б. Фаткуллина, Е.М. Гареев, Н.А. Таджибоева, Н.А. Стеценко, А.Ю. Лазарева, Д.Г. Ситдикова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценить значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A (ассоциированного с беременностью протеина А плазмы) и ХГЧ (хорионического гонадотропина человека) для прогнозирования рецидива презеклампсии у беременных с ранней и поздней презеклампсией в гестационном анамнезе.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 94 историй родов и обменных карт беременных за 2020–2021 гг. и статистический анализ показателей биохимического скрининга первого триместра беременности — PAPP-A и ХГЧ у беременных с презеклампсией в гестационном анамнезе для оценки возможности прогнозирования рецидива презеклампсии. Общее число случаев разбили на три группы. В первую основную группу включили 31 историю родов с поздней презеклампсией в анамнезе; во вторую основную группу включили 31 историю родов с ранней презеклампсией в анамнезе. Контрольную группу составили 32 истории родов с неосложнённой беременностью в анамнезе.

Результаты. В группе беременных с презеклампсией в гестационном анамнезе с развитием рецидива презеклампсии выявлено значимое снижение уровня PAPP-A при сроке 11–14 недель беременности. По отношению к ХГЧ получены более высокие в сравнении с контрольными значениями уровни показателей биохимического скрининга первого триместра при позднем развитии презеклампсии, что скорее всего обусловлено не сроками, а тем, что в этом случае существенно преобладали умеренные степени рецидива презеклампсии, в то время как при раннем её проявлении, напротив, преобладают тяжёлые степени рецидива презеклампсии.

Заключение. Снижение уровня PAPP-A, измеряемого в 11–14 недель гестации, — значимый критерий прогнозирования развития рецидива презеклампсии в группе беременных с презеклампсией в гестационном анамнезе.

Ключевые слова: презеклампсия в анамнезе; рецидив презеклампсии; маркеры биохимического скрининга; ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A); хорионический гонадотропин человека (ХГЧ).

Как цитировать:

Галеева С.А., Фаткуллина И.Б., Гареев Е.М., Таджибоева Н.А., Стеценко Н.А., Лазарева А.Ю., Ситдикова Д.Г. Презеклампсия в анамнезе: значение показателей биохимического скрининга первого триместра PAPP-A и ХГЧ в прогнозировании рецидива // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 181–188. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188>

History of preeclampsia: The significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin in predicting recurrence

Svetlana A. Galeeva, Irina B. Fatkullina, Evgenii M. Gareev, Nadzhiba A. Tadzhiboeva, Natal'ya A. Stetsenko, Anna Yu. Lazareva, Dinara G. Sitdikova

Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

ABSTRACT

AIM: We aimed at assessing the significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human chorionic gonadotropin (hCG) in predicting the recurrence of preeclampsia (PE) in pregnant women with early and late history of gestational PE.

MATERIALS AND METHODS: A retrospectively included 94 labor histories and prenatal medicals records of pregnant women (2020–2021). Moreover, their first-trimester biochemical screening parameters (PAPP-A and hCG) with a gestational PE history were performed to predict the recurrence of PE. They were divided into three groups (two study groups and a control group). Groups 1 and 2 included 31 labor histories each with late- and early-onset PE, respectively. Group 3 (controls) consisted of 32 labor histories with uncomplicated pregnancies.

RESULTS: In the groups with a gestational PE history and recurrence, a significant decrease in PAPP-A levels was found at 11–14 weeks of gestation. We equally observed high levels of first-trimester hCG in late-onset PE, most probably due moderate degrees of PE recurrence and not gestational age. However, severe degrees of recurrence prevailed in early-onset PE.

CONCLUSIONS: A decrease in PAPP-A levels measured at 11–14 weeks of gestation is a significant predictor of recurrence of PE in the group of pregnant women with a gestational PE history.

Keywords: history of preeclampsia; recurrence of preeclampsia; biochemical screening markers; pregnancy-associated plasma protein A; human chorionic gonadotropin.

To cite this article:

Galeeva SA, Fatkullina IB, Gareev EM, Tadzhiboeva NA, Stetsenko NA, Lazareva AY, Sitdikova DG. History of preeclampsia: The significance of first-trimester biochemical screening of pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin in predicting recurrence. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):181–188. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-181-188

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) — это осложнение беременности, возникающее после 20 недель гестации и характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, развитием полиорганной недостаточности у беременной, задержкой внутриутробного роста плода, что приводит к повышению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Согласно клиническим рекомендациям ПЭ классифицируют по степени тяжести на умеренную и тяжёлую. Умеренная форма ПЭ ассоциируется с артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление (АД) 140 мм рт. ст. и более или диастолическое АД 90 мм рт. ст. и более), возникшей при сроке беременности более 20 нед. у женщины с нормальным АД в анамнезе; протеинурией (белок 0,3 г/л и более в суточной пробе мочи/любая протеинурия, зафиксированная в разовой порции мочи). Тяжёлая преэклампсия характеризуется также артериальной гипертензией (систолическое АД 160 мм рт. ст. и более и/или диастолическое АД 110 мм рт. ст. и более), протеинурией (белок 5,0 г/л и более в суточной пробе мочи и/или 3 г/л и более в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение «3+» по тест-полоске), нарушением функции почек (повышение уровня креатинина более 90 мкмоль/л; олигурия менее 500 мл мочи за сутки), нарушением функции печени (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), церебральными нарушениями (рвота, головная боль, «пелена и туман, мелькание мушек перед глазами» вплоть до потери зрения), болью в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота (интерстициальная ишемия вследствие нарушения кровообращения, перерастяжение капсулы печени), тромбоцитопенией [3].

Традиционно для данного заболевания характерна триада Цангемейстера (гипертензия, протеинурия, отёки) [4]. В зарубежной литературе встречается классификация: *preterm-preeclampsia* — преждевременная ПЭ, развивающаяся при сроке беременности до 32 недель либо в период от 32 до 37 недель, и *term-preeclampsia*, развивающаяся после 37 недель [5].

В отечественных литературных источниках описана классификация ПЭ по сроку манифестации — ранняя (до 34 недель) и поздняя (после 34 недель гестации). Ранняя ПЭ ассоциируется с задержкой роста плода, патологическим плодово-маточным кровотоком по данным ультразвуковой доплерометрии, малым размером плаценты к моменту родов, более высокой частотой неонатальной заболеваемости и смертности. Поздняя ПЭ связана с материнской заболеваемостью (метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением, дислипидемией, хронической артериальной гипертензией) и ассоциирована с нормальной массой тела новорождённого при рождении и нормальным объёмом плаценты [6–10].

Достаточно широко изучены факторы риска развития преэклампсии, к которым относятся повышенный индекс массы тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбофилия, антифосфолипидный синдром (АФС), преэклампсия в анамнезе [3, 4]. Среди многообразия факторов риска развития ПЭ особенный интерес представляет уже перенесённая ПЭ в гестационном анамнезе у пациенток, ввиду того, что эта когортная группа достаточно значима, так как 7% всех беременностей осложняются ПЭ [4]. Женщины с гипертоническими расстройствами в анамнезе, включая ПЭ, во время беременности имеют повышенный в 2–5 раз риск сердечно-сосудистых заболеваний. У 15% женщин ПЭ рецидивирует при следующей беременности [11].

Большое число современных исследований посвящены изучению предикторов ПЭ, а также их комбинаций ввиду поиска прогностической модели развития ПЭ [12–15].

В ряде исследований изучается значение показателей биохимического скрининга I триместра — РАРР-А и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для прогнозирования акушерских осложнений [16–20]. РАРР-А (*pregnancy associated plasma protein A*) — это гликопротеин, входящий в состав димерного белкового комплекса, относящийся к металлоцинковому семейству металлопротеиназ. РАРР-А — специфичный для беременных белок сыворотки крови. Предполагается, что этот белок играет важную роль в регуляции процессов пролиферации клеток и в формировании межклеточных контактов между трофобластом и децидуальной тканью [16]. Снижение концентрации РАРР-А возникает при хромосомных аномалиях, задержке внутриутробного роста плода, при эктопической беременности и при развитии ПЭ [16, 17].

В исследовании с участием 4605 пациенток (у 333 из них развилась ПЭ в течение беременности), проведённом на иранской популяции, показано, что у беременных женщин, у которых впоследствии развилась ПЭ, уровень РАРР-А был достоверно ниже, а уровень ХГЧ, напротив, существенно выше [18, 19]. Однако в настоящее время данное осложнение беременности не имеет тенденции к снижению, ввиду чего можно предположить отсутствие достоверных клинически значимых предикторов ПЭ, что требует дополнительного изучения [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Родильного дома № 3 г. Уфы проведён ретроспективный анализ 94 историй родов и обменных карт беременных в 2020–2021 гг. В исследование включили случаи с одноплодной беременностью, при своевременной постановке женщин на учёт в женскую консультацию и проведении скрининга I триместра в декретированные сроки (11–14 нед.).

Критерии исключения: тяжёлая соматическая патология, аутоиммунные заболевания, выявление хромосомных

аномалий и пороков развития у плода, отсутствие сведений об исходе беременности.

Все рассматриваемые случаи разбили на три группы: две группы исследования и контрольную. В первую основную группу включили 31 историю родов с поздней преэклампсией в анамнезе беременной; во вторую основную группу включили 31 историю родов с ранней преэклампсией в анамнезе. Контрольную группу составили 32 истории родов с неосложнённой беременностью в анамнезе.

Обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительный анализ показал, что для параметров результатов биохимического скрининга I триместра (МоМ–ХГЧ, МоМ–РАРР-А, ХГЧ и РАРР-А) корректно использовать непараметрические методы, которые позволяют работать с малыми выборками при чрезвычайно высокой вариабельности данных, наличии артефактов и не требуют допущения о «нормальности» распределения [21]. Тем не менее, все данные были «просеяны» с помощью критерия Шовене [22], что позволило корректно исключить некоторые чрезвычайно высокие значения. Для общей оценки зависимости исследуемого параметра от контролируемых факторов использовали ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, а для сравнения отдельных выборок — критерий Манна–Уитни [21, 23]. Соответственно, при описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Проведение исследования согласовано Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (выписка из протокола ЛЭК от 11.12.2019 № 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе с поздним проявлением ПЭ рецидив имел место у подавляющего числа пациенток — в 28 случаях из 31 (90%), а в группе с ранним проявлением ПЭ доля рецидивов и их отсутствия оказалась практически «зеркальной» — 4 (13%) случая из 31 против 27 (87%) случаев. Существенным образом обе группы различались и по характеру проявления рецидивов ПЭ. При поздних проявлениях ПЭ подавляющая часть из 28 случаев рецидива — 25 (89%) случаев относились к ПЭ умеренной степени тяжести и лишь 2 (7%) случая — к тяжёлой форме ПЭ. В группе с ранним проявлением ПЭ, напротив, все четыре случая рецидива относились к тяжёлой форме. Таким образом, группы с поздним и ранним проявлением ПЭ существенно различались как долей рецидивов, так и распределением рецидивов по степени тяжести.

На первом этапе исследования возможную зависимость показателей биохимического скрининга I триместра мы решили рассмотреть применительно ко всем трём группам — контрольной (без ПЭ в анамнезе) и группам с поздним и ранним проявлением ПЭ в анамнезе, но пока без учёта особенностей распределения в них степени

тяжести рецидива. Результаты применения рангового дисперсионного анализа по Краскелу–Уоллису показали, что групповая принадлежность пациенток не оказывает значимого влияния на уровни МоМ–ХГЧ ($\chi^2=0,1$; $p>0,95$) и МоМ–РАРР-А ($\chi^2=1,36$; $p>0,50$). Однако уровни прямых измерений РАРР-А и ХГЧ зависели от принадлежности к одной из этих групп достаточно жёстко: $\chi^2=16,9$; $p<0,0003$ и $\chi^2=27,0$; $p<0,0001$, соответственно. Уровень РАРР-А (рис. 1) в контрольной группе (Me=5,8 МЕ/л; Q1=4,6 МЕ/л; Q3=8,74 МЕ/л) оказался значимо ($p<0,0007$ и $p<0,0001$ соответственно) выше, чем в группе с поздним проявлением ПЭ (Me=3,52 МЕ/л; Q1=2,76 МЕ/л; Q3=4,35 МЕ/л) и в группе с ранним проявлением ПЭ (Me=1,48 МЕ/л; Q1=0,84 МЕ/л; Q3=3,42 МЕ/л). При этом в группе с ранним проявлением ПЭ уровень РАРР-А был также значимо ($p<0,0003$) ниже, чем в группе с поздним развитием ПЭ.

Для ХГЧ соотношение групповых уровней выглядело несколько иначе (рис. 2). В контрольной группе уровень ХГЧ (Me=36,6 МЕ/л; Q1=24,8 МЕ/л; Q3=95,2 МЕ/л) оказался ниже, чем в группе с поздней ПЭ (Me=48,0 МЕ/л; Q1=36,1 МЕ/л; Q3=73,2 МЕ/л), однако это различие было незначимым ($p>0,54$). В свою очередь уровни ХГЧ этих двух групп оказались существенно и значимо ($p<<0,0001$) выше, чем в группе с ранним развитием ПЭ (Me=1,34 МЕ/л; Q1=1,08 МЕ/л; Q3=16,1 МЕ/л).

В целом, чем выше доля рецидивов (группа с поздней ПЭ), тем выше и ближе к «нормативному» уровню содержание РАРР-А и ХГЧ, и наоборот. Однако, как было

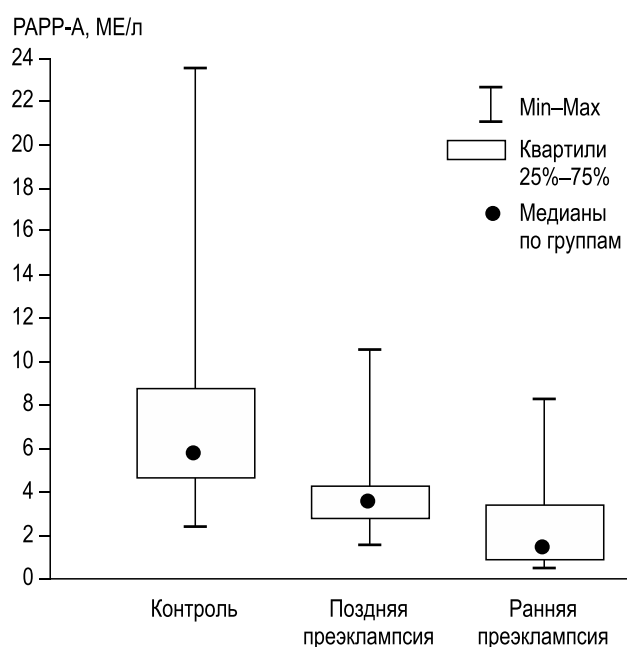


Рис. 1. Уровни РАРР-А в контрольной группе (без преэклампсии в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением преэклампсии в анамнезе.

Fig. 1. Levels of RAPP-A in the control group (without a history of preeclampsia) and in groups with late and early manifestations of preeclampsia in the anamnesis.

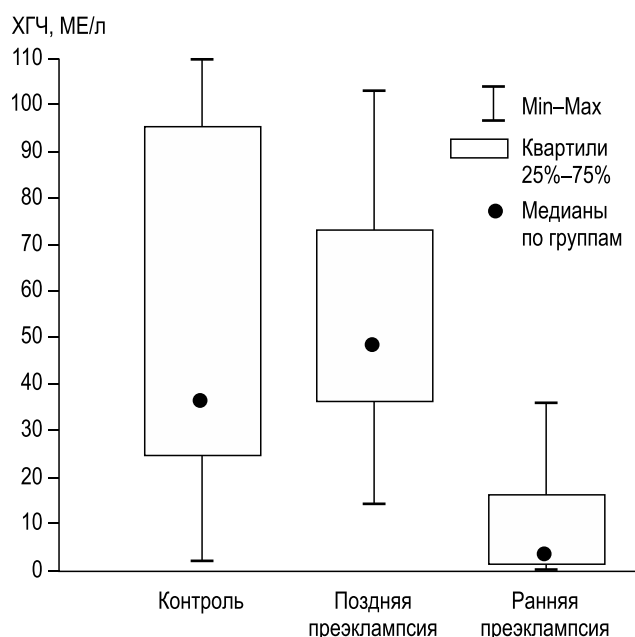


Рис. 2. Уровни хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в контрольной группе (без преэклампсии в анамнезе) и в группах с поздним и ранним проявлением преэклампсии в анамнезе.

Fig. 2. Human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the control group (without a history of preeclampsia) and in groups with late and early manifestations of preeclampsia in the anamnesis.

показано выше, группы с поздним и ранним развитием ПЭ различаются не только частотой рецидивов, но и структурой их тяжести. В силу этого мы решили проверить зависимость показателей биохимического скрининга

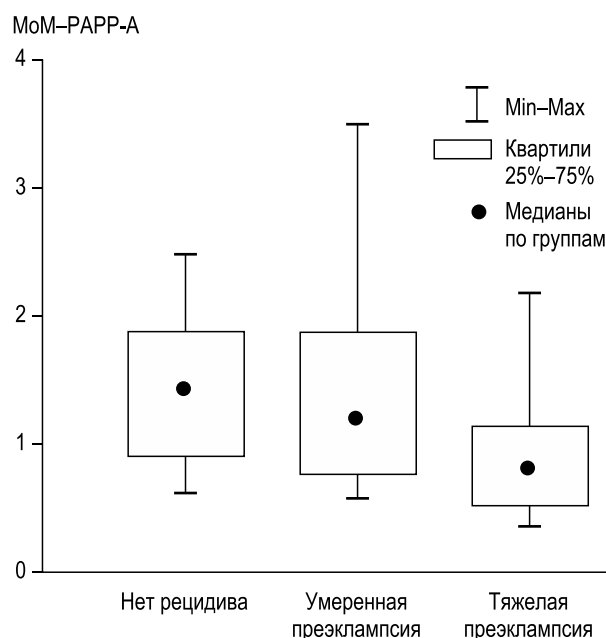


Рис. 3. Уровни MoM-RAPP-A при отсутствии рецидива преэклампсии и умеренной и тяжелой степени тяжести рецидива.

Fig. 3. MoM-RAPP-A levels in the absence of relapse of preeclampsia and moderate and severe relapse severity.

от степени тяжести рецидива ПЭ. В обеих группах вместе умеренная степень рецидива ПЭ встречалась в 30 случаях, тяжёлая степень — в 15, а отсутствие рецидивов имело место в 17 случаях, то есть это были достаточно представительные группы случаев.

Незначимой ($\chi^2=3,1$; $p>0,21$) зависимость от степени тяжести ПЭ оказалась только для показателя MoM-ХГЧ. Значимо от степени тяжести ПЭ зависел уровень MoM-RAPP-A ($\chi^2=7,4$; $p<0,03$). Как видно на рис. 3, уровень MoM-RAPP-A наиболее высок в случаях отсутствия рецидива ПЭ ($Me=1,46$; $Q1=0,89$; $Q3=1,87$), причём практически совпадает с таковым в контрольной группе ($Me=1,45$; $Q1=0,98$; $Q3=1,72$) и значимо от него не отличается ($p>0,61$). При рецидиве умеренной тяжести уровень MoM-RAPP-A ($Me=1,32$; $Q1=0,75$; $Q3=1,87$) тоже был достаточно близок к отмеченным в контрольной группе и при отсутствии рецидива и значимо от них не отличался ($p>0,54$ и $p>0,24$ соответственно). Наиболее низкий уровень MoM-RAPP-A зарегистрирован при тяжёлой степени рецидива ПЭ ($Me=0,81$; $Q1=0,51$; $Q3=1,14$). Он оказался значимо ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии рецидива и рецидиве средней степени тяжести ($p<0,008$; $p<0,004$ и $p<0,02$ соответственно).

Аналогичным в принципе образом выглядела зависимость от степени тяжести рецидива для показателя RAPP-A (рис. 4), которая также оказалась достаточно тесной ($\chi^2=9,7$; $p<0,008$). Наиболее высокий уровень RAPP-A ($Me=4,1$ ME/l; $Q1=1,23$ ME/l; $Q3=7,94$ ME/l) здесь также отмечен в случаях отсутствия рецидива ПЭ. Он оказался достаточно близок к указанному выше уровню RAPP-A в контрольной группе и значимо от него

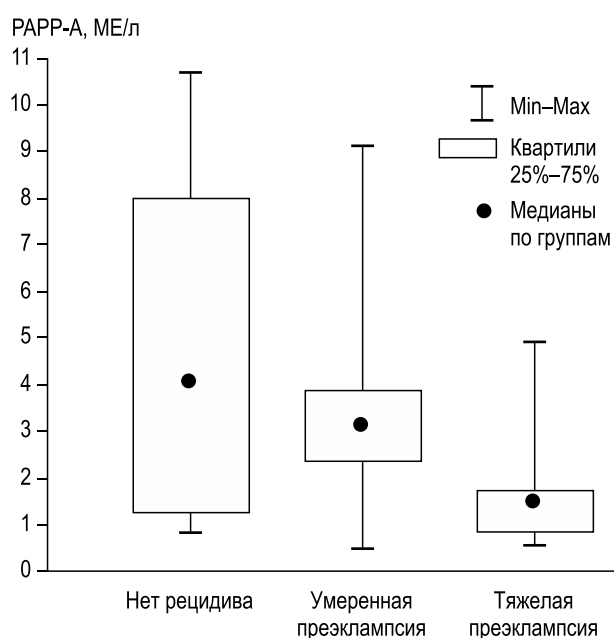


Рис. 4. Уровни RAPP-A при отсутствии рецидива преэклампсии и умеренной и тяжелой степени тяжести рецидива.

Fig. 4. RAPP-A levels in the absence of relapse of preeclampsia and moderate and severe relapse severity.

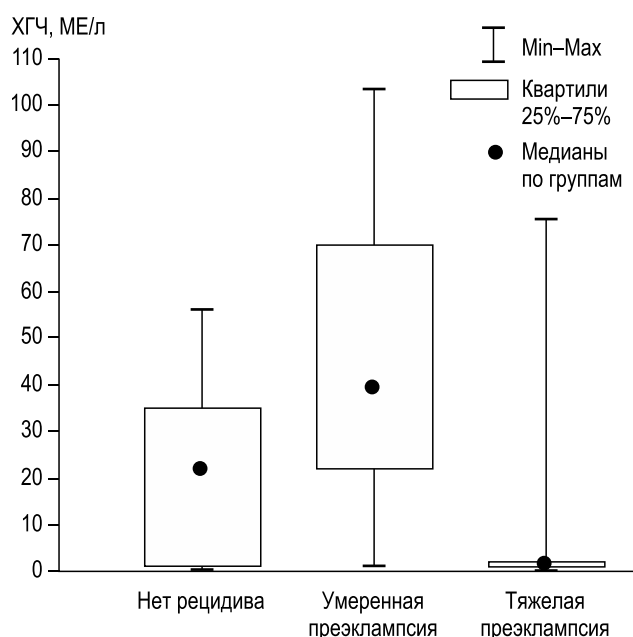


Рис. 5. Уровни хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) при отсутствии рецидива преэклампсии и умеренной и тяжелой степени тяжести рецидива.

Fig. 5. Human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the absence of relapse of preeclampsia and moderate to severe relapse severity.

не отличался ($p > 0,06$). При рецидивах умеренной степени тяжести уровень РАРР-А (Me=3,33 МЕ/л; Q1=2,33 МЕ/л; Q3=3,87 МЕ/л) оказался значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$), но значимо не отличался от имевшего место при отсутствии рецидивов ($p > 0,22$).

Наиболее низкий уровень РАРР-А (Me=1,45 МЕ/л; Q1=0,82 МЕ/л; Q3=1,70 МЕ/л) наблюдался при тяжелой форме рецидива ПЭ. Как и в случае МоМ-РАРР-А, он оказался значимо ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии рецидива и рецидиве средней степени тяжести ($p < 0,0001$; $p < 0,02$ и $p < 0,0007$ соответственно).

Тесная связь с тяжестью рецидива ПЭ ($\chi^2=15,7$; $p < 0,005$) проявилась и для показателя ХГЧ. Как видно на рис. 5, наиболее высокий уровень ХГЧ (Me=39,2 МЕ/л; Q1=21,9 МЕ/л; Q3=69,8 МЕ/л) отмечен при рецидивах умеренной степени тяжести. Этот уровень значимо не отличался от указанного ранее уровня ХГЧ в контрольной группе ($p > 0,82$), но был значимо ($p < 0,02$) выше, чем

при отсутствии рецидива (Me=22,1 МЕ/л; Q1=1,30 МЕ/л; Q3=34,6 МЕ/л), и тем более ($p < 0,0001$), чем при рецидиве тяжелой степени (Me=1,23 МЕ/л; Q1=1,07 МЕ/л; Q3=2,06 МЕ/л).

ОБСУЖДЕНИЕ

В группе беременных с преэклампсией в гестационном анамнезе с развитием рецидива преэклампсии выявлено значимое снижение уровня РАРР-А при сроке 11–14 недель беременности. По отношению к ХГЧ получены более высокие, в сравнении с контрольными значениями, уровни показателей биохимического скрининга первого триместра при позднем развитии преэклампсии, что скорее всего обусловлено не сроками, а тем, что в этом случае существенно преобладают умеренные степени рецидива ПЭ, в то время как при раннем проявлении, напротив, преобладают тяжелые степени рецидива ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение уровня РАРР-А, измеряемого в 11–14 недель гестации, — значимый критерий для прогнозирования развития рецидива преэклампсии в группе беременных с преэклампсией в гестационном анамнезе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капустин Р.В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 3. С. 20–29. doi: 10.17816/JOWD67320-29
- Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice // Clin Cardiol. 2018. Vol. 41, N 2. P. 220–227. doi: 10.1002/clc.22892
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом

периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). (утв. Российской академией наук 16 мая 2016 г.). Москва; 2016. Режим доступа: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf>. Дата обращения: 14.07.2022.

- Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В. Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 3. С. 67–73. doi: 10.17116/repro201824367

5. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A., et al. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks of gestation // *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214, N 1. P. 103.e1–103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
6. Боровкова Л.В., Колобова С.О., Черневский Д.К., и др. Профилактика преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией // *Медицинский альманах*. 2018. № 6 (57). С. 60–64. doi: 10.21145/2499-9954-2018-6-60-64
7. Шалина Р.И., Касум-Заде Н.К., Конопляников А.Г., и др. Прогнозирование и профилактика преэклампсии в условиях городского центра планирования семьи и репродукции // *Акушерство и гинекология*. 2020. № 7. С. 61–70. doi: 10.18565/aig.2020.7.61-70
8. Панащенко А.С., Панова И.А., Малышкина А.И., и др. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, № 4. С. 845–852. doi: 10.15789/1563-0625-IAP-2292
9. Волков В.Г., Бадалова Л.М. Особенности течения беременности у первородящих с ранней преэклампсией // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019. Т. 6, № 3. С. 145–150. doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150
10. Нургалиева Г.Т., Акильжанова Г.А., Кумарова Г.А., и др. Прогнозирование материнских и перинатальных осложнений при ранней преэклампсии тяжелой степени: разработка прогностической модели // *Наука и здравоохранение*. 2020. Т. 22, № 6. С. 35–42. doi: 10.34689/SH.2020.22.6.005
11. Brouwers L., van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C., et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2018. Vol. 125, N 13. P. 1642–1654. doi: 10.1111/1471-0528.15394
12. Зазерская И.Е., Емельяненко Е.С., Дьяконов С.А. Per aspera ad aspre прогнозирование преэклампсии — новые подходы // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019. № 1(54). С. 34–41.
13. Дубровина С.О., Музалханова Ю.С., Васильева В.В. Анализ эффективности мини-комбинированного теста для прогноза поздней преэклампсии средней тяжести // *Фарматека*. 2018. № 6 (359). С. 23–28. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.23-28>
14. Муминова К.Т. Возможности неинвазивных постгенотипных технологий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 5. С. 5–10. doi: 10.18565/aig.2018.5.5-10
15. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Князев П.В. Обмен опытом. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения // *Пrenatalная диагностика*. 2018. Т. 17, № 3. С. 261–266.
16. Штах А.Ф., Новикова Ю.А. Оценка связи уровня РАРР-а в сыворотке крови беременных, акушерского анамнеза и срока родов // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019. № 4 (52). С. 151–160. doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-16
17. Ярыгина Т.А., Батаева Р.С. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчётом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018. № 4. С. 77–88.
18. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., и др. Взаимосвязь показателей пренатального скрининга I триместра с риском осложнений беременности // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020. Т. 8, № 1 (27). С. 38–46. doi: 10.24411/2303-9698-2020-11005
19. Roberge S., Villa P., Nicolaidis K., et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *Fetal Diagn Ther*. 2012. Vol. 31. P. 141–146.
20. Белоцерковцева А.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Возможности прогнозирования ранней преэклампсии в 11–13 недель гестации // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019. Т. 39, № 2. С. 81–85. doi: 10.15372/SSMJ20190211
21. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. Пер. с англ. Москва: Финансы и статистика, 1983. 518 с.
22. Тейлор Дж. Введение в теорию ошибок. Пер. с англ. Москва: Мир, 1986. 272 с.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва: Практика, 1998. 459 с.

REFERENCES

1. Kapustin RV. Possibilities for prediction and prevention of pre-eclampsia in women with diabetes mellitus. *J Obstet Women's Diseases*. 2018;67(3):20–29. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD67320-29
2. Sava RI, March KL, Pepine CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):220–227. doi: 10.1002/clc.22892
3. Adamyan LV, Artyukov NV, Bashmakova NV, et al. Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) (approved by the Russian Academy of Sciences on May 16, 2016). Moscow; 2016. Available from: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/2.pdf> (In Russ).
4. Dubrovina SO, Muzalchanova YuS, Vasil'eva VV. Early prediction of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(3):6773. (In Russ). doi: 10.17116/repro201824367
5. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):1–12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034
6. Borovkova LV, Kolobova SO, Chernevsky DK, et al. Prevention of pre-eclampsia in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Medical Almanac*. 2018; (6):60–64. (In Russ). doi: 10.21145/2499-9954-2018-6-60-64
7. Shalina RI, Kasum-Zade NK, Konoplyannikov AG, et al. Prognozirovanie i profilaktika preeklampsii v usloviyakh gorodskogo tsentra planirovaniya sem'i i reproduksii. *Obstet Gynecol*. 2020;(7):61–70. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2020.7.61-70
8. Panaschatenko AS, Panova IA, Malysheva AI, et al. Immunological and pathomorphological aspects of early and late preeclampsia. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(4):845–852. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-IAP-2292

9. Volkov VG, Badalova LM. Features of pregnancy in nulliparous with early preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019;6(3):145–150. (In Russ). doi: 10.18821/2313-8726-2019-6-3-145-150
10. Nurgaliyeva GT, Akilzhanova GA, Kumarova GA, et al. Predicting maternal and perinatal complications in early severe preeclampsia: development a prognostic model. *Science & Healthcare*. 2020;22(6):35–42. (In Russ). doi: 10.34689/SH.2020.22.6.005
11. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2018;125(13):1642–1654. doi: 10.1111/1471-0528.15394
12. Zazerskaya IE, Emel'yanenko ES, D'yakonov SA. Per aspera ad aspre prognozirovanie preeklampsii — novye podkhody. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2019;(1):34–41. (In Russ).
13. Dubrovina SO, Mutsalkhanova YuS, Vasilyeva VV. Analysis of the efficacy of the mini-combined test for the prediction of moderate late-onset preeclampsia. *Farmateka*. 2018;(6):23–28. (In Russ).
14. Muminova KT. Vozmozhnosti neinvazivnykh postgenomnykh tekhnologii v prognozirovanii i rannei diagnostike preeklampsii. *Obstet Gynecol*. 2018;(5):5–10. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.5.5-10
15. Medvedev MV, Altyunnik NA, Knyazev PV. Prediction and prevention of pre-eclampsia and fetal growth restriction at 11–14 weeks of gestation: analysis of 1001 cases. *Prenatal diagnosis*. 2018;17(3):261–266. (In Russ).
16. Shtakh AF, Novikova YuA. Assessment of RARR-A level in the serum of blood of pregnant women, obstetric anamnesis and period of birth. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;(4):151–160. (In Russ). doi: 10.21685/2072-3032-2019-4-16
17. Yarygina TA, Bataeva RS. Methodology of 1st trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction according to Fetal Medicine Foundation Algorithm (FMF). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018;(4):77–88. (In Russ).
18. Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, et al. Correlation of prenatal screening indicators of the I trimester with the risk of pregnancy complications. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(1):38–46. (In Russ). doi: 10.24411/2303-9698-2020-11005
19. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31:141–146. doi: 10.1159/000336662
20. Belotserkovtseva AD, Kovalenko LV, Telitsyn DP. Vozmozhnosti prognozirovaniya rannei preeklampsii v 11–13 nedel' gestatsii. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(2):81–85. (In Russ). doi: 10.15372/SSMJ20190211
21. Hollender M, Volf D. *Neparametricheskie metody statistiki*. Transl. from Engl. Moscow: Finansy i statistika; 1983. 518 p. (In Russ).
22. Taylor JR. *Vvedenie v teoriyu oshibok*. Transl. from Engl. Moscow: Mir; 1985. 272 p. (In Russ).
23. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. Transl. from Engl. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Галеева Светлана Алексеевна**, аспирант;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>;
e-mail: svetagaleeva04@gmail.com

Фаткуллина Ирина Борисовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Гареев Евгений Мусинович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>;
e-mail: gem46@list.ru

Таджибоева Наджиба Абдумаджидовна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>;
e-mail: najibatojiboeva@gmail.com

Стеценко Наталья Алексеевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4247-2295>;
e-mail: natali.polyudova@yandex.ru

Лазарева Анна Юрьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

Ситдикова Динара Галиевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>;
e-mail: Edi4ka1@mail.ru

AUTHORS INFO

***Svetlana A. Galeeva**, postgraduate student;
address: Lenin str., 3, Ufa, Republic of Bashkortostan,
450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>;
e-mail: svetagaleeva04@gmail.com

Irina B. Fatkullina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Evgenii M. Gareev, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6561-0892>;
e-mail: gem46@list.ru

Nadzhiba A. Tadzhiboeva, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>;
e-mail: najibatojiboeva@gmail.com

Natal'ya A. Stetsenko, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4247-2295>;
e-mail: natali.polyudova@yandex.ru

Anna Yu. Lazareva, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

Dinara G. Sitdikova, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>;
e-mail: Edi4ka1@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author