

УДК 618.3-06

DOI 10.52246/1606-8157_2024_29_1_35

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ТРАНСВАГИНАЛЬНЫМ СЕРКЛЯЖЕМ

А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
Н. В. Батрак^{2*}, кандидат медицинских наук,
В. А. Афонина²,
Н. Ю. Сотникова¹, доктор медицинских наук,
Н. В. Крошкина¹, кандидат биологических наук

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ *Цель* – у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) определить концентрацию FАВР4 в сыворотке крови и её значение для прогнозирования преждевременных родов (ПР).

Материал и методы. В исследование вошли 48 пациенток во втором триместре гестации. Основную группу составили 25 женщин с ИЦН, которым было показано наложение трансвагинального шва, контрольную – 23 пациентки с физиологическим течением беременности. Концентрацию FАВР4 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Концентрация FАВР4 в сыворотке крови женщин основной группы (18,57 [8,7; 22,47] нг/мл) была выше, чем в группе контроля (13,84 [9,66; 15,97] нг/мл, $p = 0,017$). У 13 из 25 женщин основной группы FАВР4 составил более 25,57 или менее 8,7 нг/мл, из них у 11 произошли ПР, а у 2 беременность завершилась своевременными родами. У 12 обследованных FАВР4 находился в диапазоне 8,7–25,57 нг/мл, у всех женщин беременность завершилась своевременными родами.

Заключение. Концентрация FАВР4 в сыворотке крови у женщин с ИЦН во втором триместре беременности является одним из маркеров развития у них ПР.

Ключевые слова: преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, трансвагинальный серкляж; белок, связывающий свободные жирные кислоты 4.

* Ответственный за переписку (corresponding author): batrakn@inbox.ru

Под истмико-цервикальной недостаточностью принято понимать укорочение длины шейки матки (25 мм и менее) и/или дилатацию цервикального канала на 10 мм и более на всем протяжении ранее 37 недель беременности. Отличительной особенностью ИЦН от угрожающего выкидыша или ПР является отсутствие клинической картины [9].

Согласно статистическим данным, распространенность ИЦН в настоящее время составляет

0,8–1 %. Наличие ИЦН является причиной невынашивания беременности. Число неблагоприятных исходов в этом случае варьирует от 7,2 до 13,5 % [3].

Риск развития ИЦН увеличивается до 20 %, если в анамнезе у пациентки был выкидыш во втором триместре гестации, и до 30% при наличии в анамнезе ранних ПР [9].

Одним из методов лечения ИЦН является трансвагинальный серкляж, который выполняется в

сроки от 12 недель до 26 недель и 6 дней гестации. Как экстренный метод лечения он применяется при укорочении шейки матки 15 мм и менее или при раскрытии цервикального канала до 10 мм и более [9].

ПР, которыми в трети случаев завершаются беременности, осложненные ИЦН [4], наступают в сроки от 22 до 36 недель. Как известно, в патогенезе ПР важную роль играет системная воспалительная реакция, опосредованно связанная с нарушениями липидного обмена [1, 2, 4]. Одним из маркеров, характеризующих воспалительную реакцию и, как следствие, регуляцию липидного обмена, является белок, связывающий жирные кислоты 4 (fatty acid binding protein 4 – FABP4). Данный белок экспрессируется в зрелых адипоцитах и ими секретируется. Было обнаружено, что FABP4 участвует в патогенезе воспалительных заболеваний, апоптоза и окислительного стресса при воспалении [1].

В настоящее время данный белок активно изучается в контексте репродукции. В ходе недавних исследований было выявлено, что изменение концентрации FABP4 в сыворотке крови связано с развитием не только ожирения, гестационного сахарного диабета, но и преэклампсии и выкидыша [1]. FABP4 известен как регулятор транспорта жирных кислот и превращения жирных кислот в эйкозаноиды. Также FABP4 запускает процесс протеосомной дегидратации одного из факторов транскрипции, вовлеченного в регуляцию липогенеза, – PPAR- γ , подавляя функцию последнего [1]. Низкие уровни PPAR- γ ведут к росту концентрации свободных жирных кислот в плазме крови [5]. Насыщенные жирные кислоты активируют toll-подобный рецептор-4 (TLR-4), тем самым запуская выработку провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 1 [1], роль которого в инициации ПР доказана [7, 8].

В то же время известно, что активация miR-27b (микроРНК 27b) подавляет экспрессию PPAR- γ и FABP4. MiR-27b является супрессором адипогенеза [6]. Вероятно, снижение концентрации FABP4 связано с активацией miR-27b, что приводит к снижению функциональных возможностей плаценты и жизнеспособности плода, провоцируя тем самым ПР.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о значимой роли FABP4 в патогенезе преждевременного прерывания беременности.

В литературе нет данных о концентрации FABP4 у беременных с ИЦН и возможности использования данного показателя для прогнозирования ПР.

Цель исследования – у беременных с ИЦН определить концентрацию FABP4 в сыворотке крови и её значение для прогнозирования ПР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обсервационное исследование 48 пациенток во втором триместре гестации на базе клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Основную группу составили 25 женщин с ИЦН и трансвагинальным серкляжем. В контрольную группу вошли 23 пациентки с физиологическим течением беременности. Группы были сопоставимы по возрасту, профессиональным, анамнестическим, клиническим показателям. В основной группе срок беременности в среднем составил 17 [15; 21] недель, в контрольной – 19 [16,5; 23,5] недель ($p = 0,12$).

Концентрацию FABP4 в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа с использованием тест-системы (Multiscan FC Labsystems, China).

Для статистической обработки были использованы программы Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины принадлежали к европеоидной расе, имели нормальный индекс массы тела до наступления данной беременности.

Концентрация FABP4 в сыворотке крови женщин основной группы составила 18,57 [8,7; 22,47] нг/мл, в контрольной – 13,84 [9,66; 15,97] нг/мл ($p = 0,017$).

Для проверки гипотезы о возможности использования уровня FABP4 для прогнозирования ПР был применен ROC-анализ (*рис.*).

По данным проведенного анализа определены пограничные значения концентрации FABP4, ассоциированные с различной частотой ПР: при уровне FABP4 от 8,6 до 25,57 нг/мл частота ПР была низкой, а при значениях вне этого интервала – достоверно более высокой. У 13 женщин основной группы FABP4 составил более 25,57 или менее 8,6 нг/мл: у 11 из них произошли ПР, у двух других беременность завершилась своевременными родами. У 12 беременных основ-

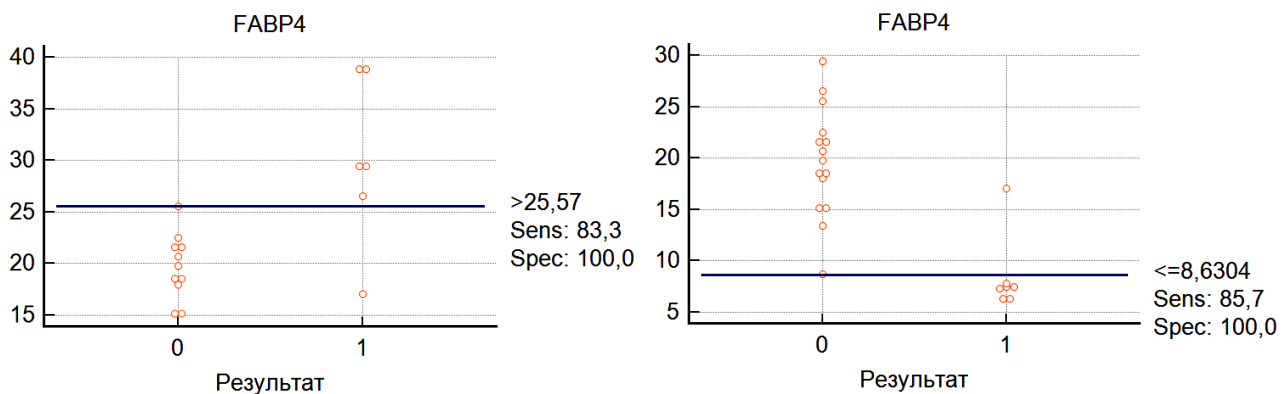


Рис. Результаты ROC-анализа значимости концентрации FABP4 у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью для прогнозирования преждевременных родов

ной группы уровень FABP4 находился в диапазоне 8,6–25,57 нг/мл, у всех женщин беременность завершилась своевременными родами.

Данный способ диагностики обладает высокой точностью, чувствительностью и специфичностью (пат. 2806314 «Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью»).

Разработанный способ позволяет реализовать персонифицированный подход к ведению пациенток с ИЦН во втором триместре беременности до наложения трансвагинального серкляжа, своевременно провести профилактические мероприятия и оптимальную маршрутизацию с

целью снижения риска развития ПР, что позволит снизить частоту и тяжесть перинатальной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Разработан персонифицированный метод диагностики ИЦН у женщин во втором триместре беременности.
2. Данный способ позволяет прогнозировать ПР у пациенток с ИЦН во втором триместре беременности при уровне FABP4 более 25,57 или менее 8,6 нг/мл с точностью 92,0 %, чувствительностью 100 %, специфичностью 85,7 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонина В.А., Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. Взаимосвязь липидного обмена и инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. *Акушерство и гинекология*. 2022;7:13-20.
2. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Батрак Н.В., Афонина В.А. Роль синтазы жирных кислот в развитии макросомии у женщин с гестационным сахарным диабетом и угрожающим поздним выкидышем, диагностированным во II триместре беременности. *Акушерство и гинекология*. 2023;5:84-91.
3. Носкова О.В., Чурилов А.В., Свиридова В.В., Литвинова Е.В. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019;23(3):247-250.
4. Петров Ю.А., Оздоева И.М.Б. Истмико-цервикальная недостаточность как этиологический фактор преждевременных родов. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2019;2:26-30.
5. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol*. 2017;13(3):279-296.
6. Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, Opriessnig P, Pappak C, Ailhaud G, et al. MicroRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPAR γ . *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(2):247-251.
7. Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society*. 2019;68(11):915-932.
8. Nadeau-Vallee M, Obari D, Beaudry-Richard A, Sierra EM, Beaulac A, Maurice N., et al. Preterm Birth and Neonatal Injuries: Importance of Interleukin-1 and Potential of Interleukin-1 Receptor Antagonists. *Curr Pharm Des*. 2017;23(40):6132-6141.
9. Park S, Lee KY, Song JE. Postoperative cervical length to predict success of repeat cerclage in singleton pregnancies with prolapsed membranes after prior cerclage. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1248321.

PREDICTION OF PREMATURE BIRTH IN WOMEN WITH ISTHMIC CERVICAL INSUFFICIENCY AND TRANS-VAGINAL CERCLAGE

A. I. Malyshkina, N. V. Batrak, V. A. Afonina, N. Yu. Sotnikova, N. V. Kroshkina

ABSTRACT *Objective* – to determine FABP4 concentration in the blood serum and its significance for premature birth (PB) prediction in pregnant women with isthmic cervical insufficiency (ICI).

Material and methods. 48 patients in the second trimester of gestation were enrolled in the study. 25 women with ICI with indications for the applying of transvaginal suture composed the main group, 23 patients with physiological course of pregnancy formed the control group. FABP4 concentration in the blood serum was determined by the method of enzyme immunoassay.

Results and discussion. FABP4 concentration in the blood serum in women of the main group (18,57 [8,7; 22,47] ng/ml) was higher than in the control group (13,84 [9,66; 15,97] ng/ml, $p = ,017$). In 13 of 25 women of the main group FABP4 was amounting to more than 25,57 and less than 8,7 ng/ml, 11 of them had premature births, and 2 had full-term birth. In 12 patients FABP4 was in the range of 8,7–25,57 ng/ml, in all women, pregnancy ended with timely delivery.

Conclusion. FABP4 concentration in the blood serum in women with ICI in the second trimester of pregnancy was proved to be a marker of the development of premature birth.

Key words: premature birth, isthmic cervical insufficiency, transvaginal cerclage, protein binding free fatty acids 4.