

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ И ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Резюме. Панкреатит занимает третье место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Развитие данной патологии при беременности осложняется преждевременными родами в 58% случаев, что непосредственно отражается на показателях перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель исследования: изучить особенности синтеза цитокинов и их влияние на состояние фетоплацентарной системы при остром панкреатите у беременных, а также оценить эффективность разработанного комплекса лечебных мероприятий для коррекции выявленных нарушений и профилактики осложнений гестации.

В исследование включены 127 беременных с острым панкреатитом. Основную группу составили 43 беременные, которым в комплекс лечебно-профилактических мероприятий дополнительно были включены: дискретный плазмаферез на 1 и 3 сутки и микронизированный прогестерон (патент на изобретение № 2535108 от 08.10.2014 г.). В группе сравнения (n = 84) проводилась стандартная терапия острого панкреатита. Контрольная группа (n = 30) была представлена здоровыми беременными. Обследование проводили в соответствии со стандартами, дополнительно изучали содержание цитокинов (интерлейкинов IL-1 β , IL-4, интерферона IFN γ , фактора некроза опухоли TNF α), маркера апоптоза Fas-лиганда, параметры гемодинамики в маточных артериях, концентрации трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентоспецифического альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) в сыворотке крови беременных.

При сочетании беременности с острым панкреатитом выявлено возрастание уровней IFN γ — в 2,5 раза, IL-1 β — в 2,1 раза, TNF α — в 2,5 раза, IL-4 — в 1,3 раза в сравнении с контрольными данными, на фоне снижения Fas-L — в 1,3 раза и увеличения индексов периферического сопротивления в маточных артериях — в 1,3-1,4 раза, что сопровождалось дезадаптацией синтеза гравидарных белков: уменьшением ТБГ (в 1,3 раза) и повышением ПАМГ-1 (в 1,9 раза). Динамический контроль исследуемых параметров показал сохранение высоких концентраций цитокинов и прогрессирование нарушений маточной гемодинамики при стандартном лечении заболевания, которые привели к появлению признаков угрожающего прерывания беременности на 7-10 сутки у 83,3% женщин. Кроме того, развитие панкреатита на различных сроках гестации увеличивает риск самопроизвольного выкидыша до 11,9%, неразвивающейся беременности — до 29,8%, преждевременных родов — до 60,7%, в результате формирования хронической (78,9%) и острой (21,1%) плацентарной недостаточности.

Адрес для переписки:

Хворостухина Наталья Федоровна
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Тел.: 8 (927) 277-79-35.
E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Address for correspondence:

Khvorostukhina Natalia F.
Saratov State V. Razumovsky Medical University
410012, Russian Federation, Saratov,
Bolshaya Kasachya str., 112.
Phone: 7 (927) 277-79-35.
E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.Ф. Хворостухина, Д.А. Новичков «Особенности синтеза цитокинов и плацентарная дисфункция у беременных с острым панкреатитом» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 2. С. 239-250.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-239-250
© Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., 2019

For citation:

N.F. Khvorostukhina, D.A. Novichkov "Features of the cytokine synthesis of and placental dysfunction in pregnant women with acute pancreatitis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 239-250. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-239-250

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-239-250

Дополнительное использование дискретного плазмафереза и препаратов прогестерона способствовало восстановлению баланса про- и противовоспалительных цитокинов уже к 3-м суткам лечения, предотвращая их длительное негативное воздействие на структуру и функцию маточно-плацентарного комплекса.

Сочетание беременности с острым панкреатитом сопровождается диссоциацией иммунного ответа с преобладанием Th1-цитокинов на фоне угнетения апоптоза и развития плацентарной дисфункции. Применение разработанного способа комплексного лечения позволяет сократить частоту угрожающего прерывания беременности при развитии острого панкреатита — в 3 раза, уменьшить число преждевременных родов — в 13 раз, а потери беременности свести до нуля.

Ключевые слова: беременность, острый панкреатит, цитокины, доплерометрия, плацентарная дисфункция, перинатальные потери

FEATURES OF THE CYTOKINE SYNTHESIS OF AND PLACENTAL DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH ACUTE PANCREATITIS

Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A.

Saratov State V. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract. Pancreatitis ranks third in the structure of acute surgical diseases of the abdominal cavity. The development of this pathology during pregnancy results into premature birth in 58% of cases, thus directly affecting the indexes of perinatal morbidity and mortality.

The present study was aimed for assessment of cytokine synthesis pattern and their impact on fetoplacental system in acute pancreatitis in pregnant women, as well as to evaluate efficiency of the developed system of therapeutic measures for the correction of the disturbances and prevention of complications of gestation.

The study included 127 pregnant women with acute pancreatitis. The main group consisted of 43 pregnant women, who were additionally included into the complex of therapeutic and preventive measures: discrete plasmapheresis for 1 and 3 days, and micronized progesterone (patent № 2535108 from 08.10.2014). Standard therapy of acute pancreatitis was performed in the comparison group (n = 84). The control group (n = 30) was represented by healthy pregnant women. The examination was carried out in accordance with approved protocol, including measurement of cytokines (interleukins IL-1 β , IL-4, interferon IFN γ , tumor necrosis factor TNF α), Fas-ligand (an apoptosis marker), trophoblastic beta-1-glycoprotein (TBG) and placental specific alpha-1-microglobulin (PAMG-1) concentrations in blood serum. Hemodynamic parameters of the uterine arteries were additionally studied in pregnant women.

Results of the study were as follows: pregnancy complicated by acute pancreatitis was characterized by increased levels of IFN γ (2.5-fold), IL-1 β (2.1-fold), TNF α (2.5-fold), IL-4 (1.3-fold) over control data, along with decreased Fas-L (1.3-fold) and increased indexes of peripheral resistance in uterine artery (1.3-1.4-fold), accompanied by altered synthesis of pregnancy-associated proteins: a decrease in TBG (1.3 times) and increase of PAMG-1 (1.9 times). Dynamic control of the studied parameters showed persistence of high cytokine concentrations, and progression of uterine hemodynamic disorders during standard treatment of the disease, which led to development of signs of threatened miscarriage on days 7 to 10 in 83.3% of women. In addition, development of pancreatitis at different gestation periods increases the risk of spontaneous miscarriage to 11.9%, nondeveloping pregnancy, up to 29.8%, premature birth, up to 60.7%, due to formation of chronic (78.9%) and acute (21.1%) placental insufficiency. Additional use of discrete plasmapheresis and progesterone drugs helped to restore the balance of Pro- and anti-inflammatory cytokines by the 3rd day of treatment, preventing their long-term negative impact on the structure and function of the utero-placental complex.

In conclusion, pregnancy complicated by acute pancreatitis is accompanied by dissociated immune response, with predominance of Th1-cytokines, along with suppression of apoptosis and developing placental dysfunction. The use of a proposed complex treatment method allows to reduce the frequency of threatened miscarriage in cases of acute pancreatitis by 3 times, diminish the number of premature births by 13 times, and to reduce pregnancy losses to zero values.

Keywords: pregnancy, acute pancreatitis, cytokines, doppler study, placental dysfunction, perinatal losses

Введение

Основной задачей современного акушерства является повышение качества оказания медицинской помощи для снижения показателей материнской и перинатальной смертности. Вместе с тем в настоящее время многочисленными литературными источниками отмечен рост экстрагенитальных заболеваний, в том числе хирургических, при беременности [7, 11, 22]. Известно, что острый панкреатит (ОП) занимает третье место в структуре ургентной патологии органов брюшной полости. За десять лет частота его увеличилась с 200 до 800 случаев на 1 млн населения в год, при этом доля женщин среди заболевших возросла на 30% [1]. Распространенность ОП среди беременных составляет 1:4000, а развитие этого заболевания осложняется преждевременными родами в 50-58% наблюдений, что непосредственно отражается на перинатальной заболеваемости и смертности [9, 17, 24].

Трудности диагностики ОП при беременности обусловлены вариабельностью клинической симптоматики, идентичностью ее другим острым хирургическим нозологиям и акушерской патологии, несвоевременностью обращения женщин за медицинской помощью и зачастую непрофильной госпитализацией, способствуя удлинению времени начала патогенетической терапии и увеличивая риск развития акушерских осложнений [6, 8, 19, 28]. По данным литературы, показатель материнской смертности при ОП варьирует от 12,5 до 39% (у небеременных – 3-6%), а перинатальной – от 33,9 до 380‰ [1, 20, 23, 25].

Предметом научного обсуждения и дискуссий также остаются вопросы акушерской тактики при сочетании беременности с ОП. Существует точка зрения, что при развитии ОП до 12 недель беременности целесообразно ее прерывание [3]. В своей публикации С. Sang и соавт. (2017) рекомендуют срочное завершение беременности при ОП, независимо от срока гестации, для снижения риска развития тяжелой преэклампсии и повышения частоты благоприятных исходов [27]. Между тем до настоящего времени в литературе не представлены убедительные доказательства того, что прерывание беременности в I триместре или досрочное родоразрешение улучшают прогноз для матери.

Представляется закономерным, что, пытаясь решить проблему непосредственных и отдаленных осложнений при ОП у беременных, необходимо, прежде всего, изучить механизмы их формирования. Отсутствие четкого представления об особенностях функционирования системы «мать—плацента—плод» в условиях ОП, а также механизмах формирования плацентарной недостаточности и ее роли в развитии акушер-

ских и перинатальных осложнений, недостаточные возможности эффективной профилактики и коррекции возможных осложнений гестации диктуют необходимость проведения дальнейшего научного поиска в этом направлении.

Цель — изучить особенности синтеза цитокинов и их влияние на состояние фетоплацентарной системы при остром панкреатите у беременных, а также оценить эффективность разработанного комплекса лечебных мероприятий для коррекции выявленных нарушений и профилактики осложнений гестации.

Материалы и методы

В исследование включены 127 беременных с острым панкреатитом, находившихся на лечении в хирургическом и реанимационном отделениях ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 1 им. Ю.Я. Гордеева» в период с 1992 по 2014 гг. Основную группу составили 43 беременные, которым в комплекс лечебно-профилактических мероприятий дополнительно были включены: дискретный плазмаферез на 1 и 3 сутки и микронизированный прогестерон (патент на изобретение № 2535108 от 08.10.2014 г.). В группе сравнения ($n = 84$) проводилась стандартная терапия острого панкреатита. Контрольная группа ($n = 30$) была представлена здоровыми беременными. Критериями включения являлись: отечная форма ОП в сочетании с беременностью, срок гестации от 4 до 37 недель. Критериями исключения стали: панкреонекроз, органная недостаточность, врожденные тромбофилии, сопутствующие злокачественные или предраковые заболевания.

Обследование проводили в соответствии со стандартами. Дополнительно в динамике изучали содержание цитокинов (интерлейкинов IL-1 β , IL-4, интерферона IFN γ , фактора некроза опухоли TNF α), маркера апоптоза Fas-лиганда методом твердофазного иммуноанализа, используя наборы реактивов фирм «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), Biosource (США) и Bender MedSystems (Австрия). Для оценки параметров гемодинамики в маточных артериях применяли комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией на аппарате HITACHI-5500. Определение гравидарных белков: трофобластического бета-1-гликопротеина (ТБГ) и плацентоспецифического альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1) в сыворотке крови беременных выполняли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Диагностика» (РФ), с учетом результатов на фотометре «Униплан» (фирма «Пикон», РФ). Для морфологического анализа плацент использовали стандартизированную схему А.П. Милованова (1999).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ Excel MS Office Professional и Statistica 6.0. Для определения зависимости между показателями применяли корреляционный анализ, с оценкой результатов на основании коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (R).

Результаты

Возраст беременных с ОП находился в интервале от 22 до 35 лет и в среднем составил в основной группе $26,4 \pm 4,1$ года, в группе сравнения — $26,8 \pm 3,2$ года, в контрольной группе — $25,7 \pm 4,2$ года, что не имело значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). Распределение беременных с учетом срока гестации произошло следующим образом: от 4 до 12 недель в основной группе — 4,6%, в группе сравнения — 4,8%; от 13 до 21 недели, соответственно, 18,6 и 19%; от 22 до 31 недели — 32,6 и 32,1%; от 32 до 37 недель — 44,2 и 44,1%. Следует отметить, что частота возникновения ОП возрастала прямо пропорционально сроку гестации, при этом во II половине беременности диагноз панкреатита устанавливался в 7-10 раз чаще в сравнении с I триместром.

Результаты динамического исследования содержания цитокинов в сыворотке крови беременных с ОП представлены в таблице 1.

При сочетании беременности и ОП исходно установлено значительное возрастание всех цитокинов. Концентрация $IFN\gamma$, который является активатором макрофагов и стимулирует продукцию всех провоспалительных цитокинов, при развитии ОП увеличивалась в 2,5 раза в сравнении с показателем здоровых беременных ($p < 0,05$). Уровень $IL-1\beta$ у пациенток основной группы и группы сравнения увеличивался в 2,1 раза, $TNF\alpha$ — в 2,5 раза по отношению к аналогичным параметрам контрольной группы ($p < 0,05$). Содержание противовоспалительного цитокина $IL-4$ у беременных с ОП превышало значения при физиологическом течении гестации в 1,3 раза ($p < 0,05$). В то же время при изучении маркера апоптоза Fas-L в сыворотке крови беременных с ОП установлено снижение его концентрации в 1,3 раза в сравнении с данными контрольной группы ($p < 0,05$), что в условиях воспалительного процесса может стать причиной распространения и генерализации инфекции.

Динамический контроль показателей иммунной системы в процессе лечения ОП показал прогрессирующее снижение концентрации провоспалительных цитокинов (табл. 1). При этом на фоне стандартного ведения беременных с ОП прослежено незначительное их снижение на 3-и сутки. И даже на 7-10-е сутки в группе сравнения содержание $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ превышало аналогич-

ные параметры основной и контрольной групп в 1,6 раза, $IL-1\beta$ — в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Совершенно иная динамика была констатирована в основной группе. После проведения первого сеанса дискретного плазмафереза уже на 3-и сутки выявлено уменьшение $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$ в 1,8 раза по отношению к исходным данным ($p < 0,05$). А полученные значения всех изучаемых цитокинов и на 3-и, и на 5-е, и даже на 7-10 сутки проводимой терапии имели достоверные различия с параметрами группы сравнения ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация противовоспалительного цитокина $IL-4$ в основной группе снижалась до значений контрольной группы уже на 3-и сутки лечения, в то время как в группе сравнения снижение показателя во все определяемые сроки интенсивной терапии было незначительным (табл. 1). При исследовании маркера апоптоза Fas-L (табл. 1) мы зафиксировали достоверное повышение его уровня на 3-и сутки только у беременных основной группы, что в 1,3 раза превысило значение параметра в группе сравнения, но было сопоставимо с данными контрольной группы.

По заключениям ультразвуковой фетометрии у беременных с ОП до начала лечения отсутствовали достоверные межгрупповые различия: размеры эмбриона/плода соответствовали во всех случаях срокам гестации по аменоре. Задержки роста плода (ЗРП) и маркеров хромосомных аномалий развития плода мы не зафиксировали ни в одном наблюдении. Для качественной оценки маточного кровотока был использован индекс резистентности (ИР) в правой и левой маточных артериях. Определение показателя маточной гемодинамики проводили с учетом срока беременности (табл. 2). Учитывая отсутствие достоверных различий между полученными данными в правой и левой маточных артериях, для дальнейшей работы были использовали усредненные значения показателя.

У всех беременных с ОП исходно мы наблюдали снижение систолической и диастолической скоростей кровотока в обеих маточных артериях. При этом ИР достоверно возрастал у пациенток основной группы и группы сравнения в 1,3 раза по отношению к контрольным данным ($p < 0,05$).

Для определения влияния выявленных иммунных нарушений при ОП на состояние маточной гемодинамики мы провели корреляционный анализ полученных данных с применением непараметрических методов проверки статистических гипотез. При физиологическом течении беременности между показателями цитокинового профиля и ИР в маточных артериях были прослежены лишь слабые корреляционные связи. Сочетание беременности с ОП способствовало

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

TABLE 1. DYNAMICS OF CYTOKINE CONTENT IN PREGNANT WOMEN WITH ACUTE PANCREATITIS

Исследуемый показатель Indicator under study		Группы обследуемых женщин Groups of women surveyed		
		Основная группа Major group (n = 43)	Группа сравнения Comparison group (n = 84)	Контрольная группа Control group (n = 30)
IL-1 β	При поступлении At admission	18,62 \pm 1,24*	18,73 \pm 1,65*	7,51 \pm 0,44
	3 сутки 3 days	10,23 \pm 1,15* ^{###}	15,84 \pm 1,30*	
	5 сутки 5 days	8,16 \pm 0,44 ^{###}	13,62 \pm 1,89*	
	7-10 сутки 7-10 days	7,82 \pm 0,12 ^{###}	11,95 \pm 0,67* [#]	
IL-4	При поступлении At admission	18,67 \pm 1,62*	18,59 \pm 1,54*	14,59 \pm 0,38
	3 сутки 3 days	14,71 \pm 0,12 [#]	17,43 \pm 2,97	
	5 сутки 5 days	14,63 \pm 0,16 [#]	16,78 \pm 2,51	
	7-10 сутки 7-10 days	14,62 \pm 0,15 [#]	16,41 \pm 1,63	
TNF α	При поступлении At admission	7,74 \pm 0,16*	7,76 \pm 0,20*	3,09 \pm 0,12
	3 сутки 3 days	4,35 \pm 0,24 ^{###}	6,99 \pm 0,34*	
	5 сутки 5 days	3,78 \pm 0,13 ^{###}	6,21 \pm 0,26*	
	7-10 сутки 7-10 days	3,21 \pm 0,07 ^{###}	5,11 \pm 0,13* [#]	
IFN γ	При поступлении At admission	18,23 \pm 1,08*	18,24 \pm 1,12*	8,25 \pm 0,63
	3 сутки 3 days	10,25 \pm 0,74 ^{###}	16,97 \pm 0,84*	
	5 сутки 5 days	9,16 \pm 0,23 ^{###}	15,22 \pm 0,30*	
	7-10 сутки 7-10 days	8,44 \pm 0,15 ^{###}	13,16 \pm 0,24* [#]	
Fas-L	При поступлении At admission	0,31 \pm 0,03*	0,31 \pm 0,02*	0,41 \pm 0,02
	3 сутки 3 days	0,40 \pm 0,02 ^{###}	0,32 \pm 0,03*	
	5 сутки 5 days	0,40 \pm 0,03 [#]	0,36 \pm 0,07	
	7-10 сутки 7-10 days	0,41 \pm 0,02 [#]	0,38 \pm 0,06	

Примечание. * – различия показателей в сравнении с контрольной группой достоверны, $p < 0,05$; # – различия показателей до и после начала терапии достоверны, $p < 0,05$; ## – различия показателей по отношению к группе сравнения, $p < 0,05$.

Note. *, differences of indicators in comparison with the control group are reliable, $p < 0.05$; #, differences of indicators before and after start of treatment reliable, $p < 0.05$; ##, differences of indicators in relation to the comparison group, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИНДЕКСА РЕЗИСТЕНТНОСТИ (ИР) В МАТОЧНЫХ АРТЕРИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ С ПАНКРЕАТИТОМ

TABLE 2. RESULTS OF DYNAMIC STUDY OF RESISTANCE INDEX (IR) IN UTERINE ARTERIES IN PREGNANT WOMEN WITH PANCREATITIS

Группы обследованных женщин Groups of women surveyed	ИР маточных артерий в зависимости от срока беременности Uterine artery IR depending on the pregnancy period			
	4-12 нед. 4-12 weeks	13-21 нед. 13-21 weeks	22-31 нед. 22-31 weeks	32-36 нед. 32-36 weeks
Контрольная группа Control group (n = 30)	0,73±0,03	0,52±0,02	0,45±0,03	0,44±0,05
Основная группа при поступлении Major group at admission (n = 43)	0,98±0,02*	0,70±0,02*	0,59±0,04*	0,58±0,02*
4-5 сутки лечения 4-5 days of treatment	0,73±0,02 ^{###}	0,53±0,03 ^{###}	0,46±0,03 ^{###}	0,44±0,02 ^{###}
Группа сравнения при поступлении Comparison group at admission (n = 84)	0,96±0,02*	0,69±0,02*	0,58±0,02*	0,57±0,02*
4-5 сутки лечения 4-5 days of treatment	0,99±0,02*	0,74±0,02*	0,63±0,02*	0,64±0,02*
7-10 сутки лечения 7-10 days of treatment (n = 70)	n = 4 0,71±0,02 [#]	n = 12 0,51±0,02 [#]	n = 21 0,44±0,02 [#]	n = 33 0,43±0,02 [#]

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

возрастанию коэффициентов корреляции между всеми провоспалительными цитокинами и параметром маточной гемодинамики. Самую широкую корреляционную связь с ИР имели IL-1 β ($r = 0,692$; $p < 0,01$), TNF α ($r = 0,763$; $p < 0,001$) и IFN γ ($r = 0,769$; $p < 0,001$), которые определяют активность клеточного иммунного ответа. Между показателем доплерометрии и уровнем IL-4 установлена положительная корреляция средней силы ($r = 0,412$; $p < 0,2$), что, в свою очередь, свидетельствует о слабом влиянии гуморального звена иммунной системы на резистентность сосудистой стенки и выраженность гемодинамических нарушений. Достоверная отрицательная корреляционная зависимость была установлена между сывороточной концентрацией Fas-L и ИР ($r = -0,421$; $p < 0,05$).

Исследование параметров доплерометрии в динамике у беременных группы сравнения показало дальнейшее возрастание ИР в маточных артериях на 4-5-е сутки проводимой терапии (табл. 2), что свидетельствовало о сохранении нарушений маточно-плацентарного кровотока, при этом отсутствовала разница полученных значений с исходными данными. В то же время

при появлении клинических симптомов угрожающего прерывания беременности у пациенток этой группы ($n = 70$) на 7-10-е сутки наблюдалось достоверное снижение ИР в сравнении с показателем до начала лечения ОП ($p < 0,05$), сопровождающееся увеличением скоростей кровотока в маточных артериях и достоверным укорочением шейки матки по данным цервикометрии (в 1,5 раза, до $23,16 \pm 1,17$ мм). В основной группе нормализация индекса периферического сопротивления прослежена уже на 4-5 сутки, при этом были установлены значимые различия с ИР группы сравнения в эти же сроки проводимого лечения (табл. 2).

Для оценки функционального состояния системы «мать—плацента—плод» мы провели изучение динамики содержания белков «зоны беременности» ПАМГ-1 и ТБГ. При развитии ОП у беременных выявлено достоверное снижение специфического маркера плодовой части плаценты ТБГ (в 1,3 раза) во все сроки гестации в сравнении с контрольными данными (табл. 3). Использование стандартного лечения привело к прогрессирующему уменьшению синтеза протеина, и на 7-10-е сутки его концентрация была

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО БЕТА-1-ГЛИКОПРОТЕИНА (ТБГ)

TABLE 3. RESULTS OF DYNAMIC STUDY OF TROPHOBLASTIC BETA-1-GLYCOPROTEIN (TBG)

Группы обследованных женщин Groups of women surveyed	Уровень ТБГ (мкг/мл) в зависимости от срока беременности Level of TBG (mcg/ml) depending on the duration of pregnancy			
	4-12 нед. 4-12 weeks	13-21 нед. 13-21 weeks	22-31 нед. 22-31 weeks	32-36 нед. 32-36 weeks
Контрольная группа Control group (n = 30)	n = 2 27,4±2,1	n = 6 114,2±8,3	n = 10 173,3±11,7	n = 12 214,5±12,5
Основная группа при поступлении Major group at admission (n = 43)	n = 2 21,2±1,4*	n = 8 88,93±4,2*	n = 14 134,4±10,4*	n = 19 166,4±11,5*
4-5 сутки лечения 4-5 days of treatment	26,8±2,6 ^{###}	113,7±6,4 ^{###}	172,0±10,2 ^{###}	210,9±12,7 ^{###}
7-10 сутки лечения 7-10 days of treatment	27,3±3,1 ^{###}	114,6±8,2 ^{###}	173,2±10,3 ^{###}	214,5±11,4 ^{###}
Группа сравнения при поступлении Comparison group at admission (n = 84)	n = 4 21,4±1,2*	n = 16 89,2±3,6*	n = 27 135,4±10,2*	n = 37 167,6±10,2*
4-5 сутки лечения 4-5 days of treatment	20,1±1,1*	83,5±6,2*	129,9±12,2*	161,1±11,6*
7-10 сутки лечения 7-10 days of treatment	18,7±1,2*	79,3±5,8*	121,6±10,8*	150,5±11,7*

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ниже показателя контрольной группы в 1,4 раза. В основной группе восстановление уровня ТБГ до нормативных значений зафиксировано уже на 4-5 сутки разработанного комплекса лечебных мероприятий (табл. 3).

При изучении динамики специфического маркера материнской части плаценты ПАМГ-1 (табл. 4) у беременных с ОП констатировано исходно увеличение его содержания в 1,9 раза в сравнении с показателем контрольной группы ($p < 0,05$). В процессе лечения хирургической патологии в группе сравнения наблюдалось прогрессирующее возрастание протеина, в то время как в основной группе достоверное снижение уровня ПАМГ-1 прослежено уже на 4-5 сутки, с нормализацией параметра к 7-10 суткам комплексной терапии.

При дальнейшем наблюдении за беременными после перенесенного ОП выявлена высокая частота осложнений гестации в группе сравнения, где проводилось общепринятое лечение (рис. 1).

Клинические и ультразвуковые признаки угрожающего прерывания беременности на 7-10

сутки лечения в условиях хирургического стационара установлены у 83,3% женщин группы сравнения. Самопроизвольным выкидышем беременность закончилась в этой группе в 11,9% наблюдений, а неразвивающейся беременностью – в 29,8%. Удельный вес преждевременных родов при стандартном лечении ОП достигал 60,7%, при этом оперативное родоразрешение имело место только у 8,3% беременных, в связи с преждевременной отслойкой плаценты и кровотечением. Показатель перинатальной смертности в группе сравнения, с учетом мертворождений, составил 281,3‰, а общие репродуктивные потери – 45,2% (n = 38).

В основной группе применение разработанного комплекса лечебных мероприятий, основанного на использовании дискретного плазмафеза на 1 и 3 сутки, а также микронизированного прогестерона с 1-х суток лечения ОП, позволило пролонгировать беременность во всех случаях. У большинства пациенток основной группы беременность закончилась родами в срок (95,3%). Удельный вес преждевременных родов в этой группе составил 4,7%. У всех женщин основной

ТАБЛИЦА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛАЦЕНТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АЛЬФА-1-МИКРОГЛОБУЛИНА (ПАМГ-1)

TABLE 4. RESULTS OF DYNAMIC STUDIES PLANTSPECIFIC ALPHA-1-MICROGLOBULIN (PAMG-1)

Группы обследованных женщин Groups of women surveyed	Уровень ПАМГ-1 (нг/мл) в зависимости от срока беременности Level of PAMG-1 (ng/ml), depending on the duration of pregnancy			
	4-12 нед. 4-12 weeks	13-21 нед. 13-21 weeks	22-31 нед. 22-31 weeks	32-36 нед. 32-36 weeks
Контрольная группа Control group (n = 30)	n = 2 36,2±4,1	n = 6 72,6±5,3	n = 10 78,3±6,3	n = 12 92,1±8,2
Основная группа при поступлении Major group at admission (n = 43)	n = 2 67,6±4,3*	n = 8 135,8±9,4*	n = 14 146,5±10,3*	n = 19 172,2±11,6*
4-5 сутки лечения 4-5 days of treatment	41,8±3,7 ^{###}	83,8±7,6 ^{###}	90,4±10,4 ^{###}	106,2±12,4 ^{###}
7-10 сутки лечения 7-10 days of treatment	38,1±3,4 ^{###}	77,1±6,3 ^{###}	83,2±8,1 ^{###}	97,1±9,2 ^{###}
Группа сравнения при поступлении Comparison group at admission (n = 84)	n = 4 68,0±4,8*	n = 16 136,5±10,2*	n = 27 147,2±11,3*	n = 37 173,1±12,4*
4-5 сутки лечения 4-5 days of treatment	70,3±5,1*	139,3±11,3*	149,8±13,3*	175,7±13,2*
7-10 сутки лечения 7-10 days of treatment	75,1±3,8*	152,8±10,8*	162,2±13,5*	193,9±14,5*

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

группы родоразрешение осуществлялось через естественные родовые пути с оценкой новорожденных по Апгар 7-9 баллов.

По заключениям гистологического исследования плацент в группе сравнения (n = 80) диагностические критерии хронической плацентарной недостаточности обнаружены в 78,8%, острой недостаточности плаценты — в 21,2% случаев. В основной группе морфологические признаки хронической компенсированной плацентарной недостаточности выявлены в 34,9%, а в остальных наблюдениях (65,1%) была описана нормальная гистоструктура плацентарной ткани.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что риск развития ОП возрастает с увеличением срока гестации, что совпадает с мнением большинства исследователей [1, 16, 17, 27]. При изучении особенностей цитокинового профиля у беременных с ОП выявлено значительное усиление синтеза провоспалительных цитокинов, на фоне недостаточной продукции противовоспалитель-

ного IL-4 и угнетения апоптоза. Диссоциация иммунного ответа организма с преобладанием Th1-цитокинов, обладающих эмбриотоксическим влиянием, при сочетании беременности и ОП, безусловно, оказывает негативное влияние на функционирование системы «мать—плацента—плод».

Согласно имеющимся публикациям, повышение концентраций IL-1β, IL-2, IL-6, TNFα связывают с инициацией самопроизвольного аборта и преждевременных родов [4]. В работе О.В. Севрука (2010) высказано предположение о связи нарушения апоптоза при беременности с задержкой развития плода и его гибелью [5]. Кроме того, проведенными ранее исследованиями доказано, что высокие показатели эндогенной интоксикации у беременных с ОП способствуют нарушениям коагуляционного гомеостаза и процессам микроциркуляции в маточно-плацентарном бассейне, которые также могут привести к гибели плодного яйца или фетоплацентарной недостаточности [11, 12]. Последние сообщения зарубежных авторов, основанные на экспери-

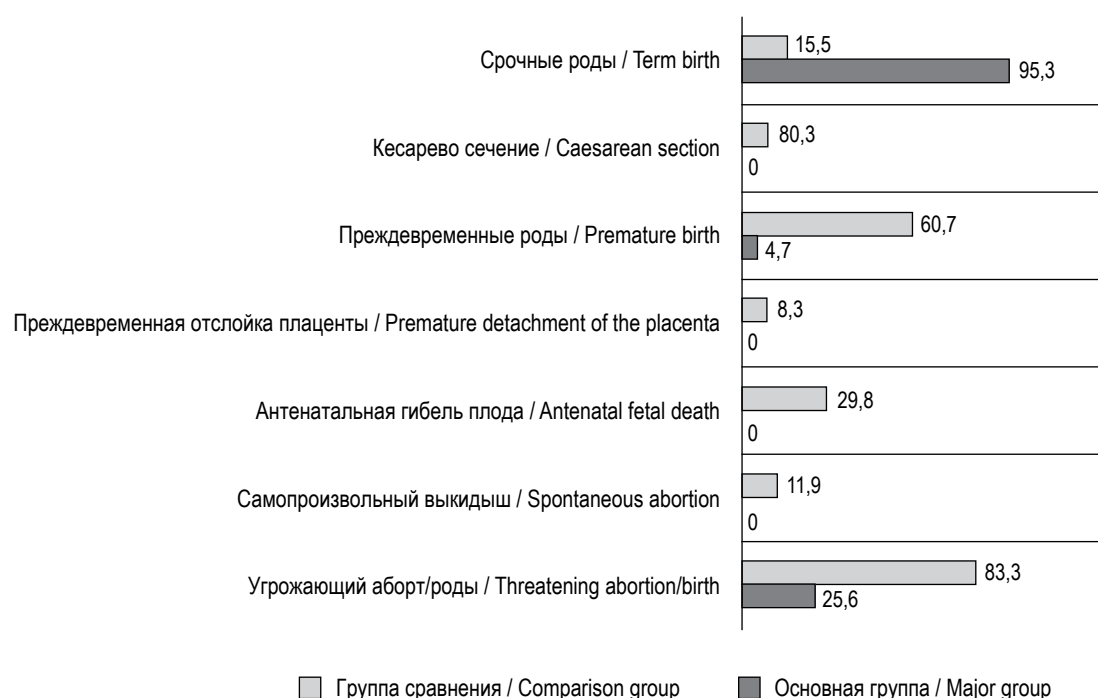


Рисунок 1. Течение и исход беременности в группах беременных с острым панкреатитом

Figure 1. The course and outcome of pregnancy in groups of pregnant women with acute pancreatitis

ментальных исследованиях, показали повреждающее действие провоспалительных цитокинов при ОП на ткань печени, легких и почек плода у крыс [21, 26, 29].

Оценка параметров УЗИ с доплерометрией у беременных с ОП позволила нам констатировать значимые изменения качественных параметров маточной гемодинамики, свидетельствующих о нарушениях маточно-плацентарного кровотока при данной патологии. Формирование плацентарной дисфункции при сочетании беременности с ОП подтверждалось разнонаправленными изменениями в синтезе специфических протеинов: уменьшение содержания ТБГ в 1,3 раза и увеличение ПАМГ-1 в 1,9 раза. Снижение ТБГ и увеличение ПАМГ-1, по мнению некоторых ученых, необходимо относить к проявлениям дезадаптивного характера системы «мать—плацента—плод» с доминированием программ, направленных на угнетение или остановку дальнейшего развития беременности [12, 14]. В публикации Н.А. Ляличкиной и соавт. (2012) рекомендовано расценивать снижение ТБГ до 12 недель гестации как предиктор развития плацентарной недостаточности при дальнейшем пролонгировании беременности [2].

Установленный характер взаимосвязей между ИР в маточных артериях и изучаемыми цитокинами у беременных с ОП свидетельствует о том, что повышение уровней про- и противовоспалитель-

ных цитокинов будет способствовать прогрессирующему возрастанию индекса периферического сопротивления маточных артерий и возникновению нарушений маточно-плацентарного кровотока. С другой стороны, повышение ИР повлечет за собой дальнейшее подавление апоптоза, распространение и генерализацию воспалительного процесса, создавая неблагоприятные условия для пролонгирования беременности. В то же время полученные результаты корреляционного анализа позволили предположить, что ликвидация воспалительных изменений паренхимы поджелудочной железы, коррекция гомеостаза, иммунных и гормональных нарушений, с помощью дополнительного использования дискретного плазмафереза и препаратов прогестерона в программе стандартного лечения ОП, могут восстановить гемодинамику в маточных артериях, предотвращая тем самым дальнейшие нарушения маточно-плацентарного кровотока и негативные последствия для развития плода/эмбриона.

Необходимо отметить, что в настоящее время накоплен достаточно обширный опыт эффективного использования плазмафереза при лечении различной акушерско-гинекологической патологии, а также при сочетании беременности с острыми хирургическими заболеваниями [10, 12, 15]. Доказано, что к специфическим эффектам плазмафереза, помимо детоксикации, отно-

сится коррекция гемостаза, иммунных и гормональных нарушений.

Динамическое исследование показателей цитокинового статуса у беременных с ОП показало сохранение высоких концентраций IL-1 β , IFN γ , TNF α , IL-4 при стандартном лечении до 7-10 суток. При контроле УЗИ в группе сравнения наблюдалось сохранение и некоторое прогрессирование нарушений маточной гемодинамики до 4-5 суток общепринятой интенсивной терапии ОП. В то же время увеличение скоростей кровотока и снижение индекса периферического сопротивления сосудов до нормативных значений на 7-10 сутки лечения ОП способствовали появлению клинических симптомов угрожающего прерывания беременности и структурным изменениям шейки матки. В проведенном исследовании М.Л. Чехонацкой и соавт. (2008) увеличение скоростей артериального и венозного кровотоков при снижении периферического сопротивления маточных сосудов установлено при возникновении координированных сокращений матки в последние две недели гестации [13].

Кроме того, использование стандартных подходов при лечении беременных с ОП привело к прогрессированию нарушений белковосинтетической функции маточно-плацентарного комплекса: на 7-10-е сутки прослежено снижение ТБГ в 1,4 раза, а концентрация ПАМГ-1 возросла уже в 2 раза по отношению к нормативным значениям, что в дальнейшем отразилось на исходах гестации после перенесенного ОП. Частота самопроизвольных выкидышей в группе сравне-

ния составила 11,9%, неразвивающейся беременности – 29,8%, преждевременных родов – 60,7%. Полученные данные о высокой частоте потерь беременности и антенатальной гибели плода при возникновении ОП согласуются с мнением большинства исследователей [9, 18, 25].

Дополнительное применение дискретного плазмафереза на 1 и 3 сутки от начала интенсивной терапии ОП позволяет восстановить баланс про- и противовоспалительных цитокинов уже к 3-м суткам, предотвращая их длительное негативное воздействие на структуру и функцию маточно-плацентарного комплекса. Сочетанное использование плазмафереза и препаратов прогестерона в программе стандартной терапии ОП также оказало позитивное влияние на коррекцию нарушений маточной гемодинамики и синтеза гравидарных белков, что позволило пролонгировать беременность во всех случаях у пациенток основной группы.

Заключение

Сочетание беременности с острым панкреатитом сопровождается диссоциацией иммунного ответа с преобладанием Th1-цитокинов на фоне угнетения апоптоза и развития плацентарной дисфункции. Применение разработанного способа комплексного лечения позволяет сократить частоту угрожающего прерывания беременности при развитии острого панкреатита в 3 раза, уменьшить число преждевременных родов – в 13 раз, а потери беременности свести до нуля.

Список литературы / References

1. Еремина Е.Ю. Панкреатит у беременных // Практическая медицина, 2012. № 3 (58). С. 23-28. [Eremina E.Yu. Pancreatitis in pregnancy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2012, no. 3 (58), pp. 23-28. (In Russ.)]
2. Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Шукина Л.П. Прогностические маркеры плацентарной недостаточности при угрожающем аборте // Современные проблемы науки и образования, 2012. № 6. С. 206. [Lyalichkina N.A., Peshev L.P., Schukina L.P. Prognostic markers of placental insufficiency in threatened abortion. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2012, no. 6, p. 206. (In Russ.)]
3. Маев И.В., Бурков С.Г., Кучерявый Ю.А., Овлащенко Е.И. Течение, диагностика и лечение острого панкреатита в период беременности // Проблемы женского здоровья, 2007. Т. 2, № 4. С. 38-45. [Maev I.V., Burkov S.G., Kucheryavy Yu.A., Ovlashenko E.I. Course, diagnosis and treatment of acute pancreatitis during pregnancy. *Problemy zhenskogo zdorovya = Problems of Women Health*, 2007, Vol. 2, no. 4, pp. 38-45. (In Russ.)]
4. Салов И.А., Хворостухина Н.Ф., Михайлова Ю.В., Шехтер М.С. Беременность и дисфункция иммунной системы: монография. Саратов, 2014. 135 с. [Salov I.A., Khvorostukhina N.F., Mikhailova Yu.V., Shekhter M.S. *Pregnancy and immune system dysfunction: monograph*. Saratov, 2014. 135 p.
5. Севрук О.В. Апоптоз – участник патологических процессов в организме человека // Репродуктивное здоровье в Беларуси, 2010. № 1. С. 139-151. [Sevruk O.V. Apoptosis party of pathological processes in humans. *Reproduktivnoe zdorovye v Belarusi = Reproductive Health in Belarus*, 2010, no. 1, pp. 139-151. (In Russ.)]
6. Стяжкина С.Н., Борисова И.Н., Ефремова Н.С. Дифференциальная диагностика острого аппендицита и острого панкреатита у беременных // Современные тенденции развития науки и технологий, 2016. № 4-2. С. 88-92. [Styazhkina S.N., Borisova I.N., Efremova N.S. Differential diagnosis of acute appendicitis and acute pancreatitis in pregnancy. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii = Modern Trends in Science and Technology*, 2016, no. 4-2, pp. 88-92. (In Russ.)]

7. Стяжкина С.Н., Агазова А.Р., Салихова Г.С., Акимов А.А. Острый холецистит и панкреонекроз у беременных // Наука и образование сегодня, 2017. № 1 (12). С. 84-85. [Styazhkina S.N., Agazova A.R., Salikhova G.S., Akimov A.A. Acute cholecystitis and pankreonekros in pregnant women. *Nauka i obrazovanie segodnya = Science and Education Today*, 2017, no. 1 (12), pp. 84-85. (In Russ.)]
8. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А., Столярова У.В. Особенности течения острого панкреатита при беременности // Международный журнал экспериментального образования, 2014. № 8-2. С. 69-70. [Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A., Stolyarova U.V. Features of acute pancreatitis in pregnancy. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*, 2014, no. 8-2, pp. 69-70. (In Russ.)]
9. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Столярова У.В. Анализ причин осложнений гестации у беременных с острым панкреатитом // Фундаментальные исследования, 2014. № 2. С. 180-185. [Khvorostukhina N.F., Salov I.A., Stolyarova U.V. Analysis of complicated gestation of pregnant women with acute pancreatitis. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2014, no. 2, pp. 180-185. (In Russ.)]
10. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Новичков Д.А. Плазмаферез в комплексном лечении беременных с острым аппендицитом // Акушерство, гинекология и репродукция, 2014. Т. 8, № 3. С. 26-30. [Khvorostukhina N.F., Salov I.A., Novichkov D.A. Plasmapheresis in complex treatment of pregnant women with acute appendicitis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 2014, Vol. 8, no. 3, pp. 26-30. (In Russ.)]
11. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Новичков Д.А. Острый панкреатит беременных // Клиническая медицина, 2015. Т. 93, № 2. С. 61-66. [Khvorostukhina N.F., Salov I.A., Novichkov D.A. Acute pancreatitis of pregnancy. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2015, Vol. 93, no. 2, pp. 61-66. (In Russ.)]
12. Хворостухина Н.Ф., Салов И.А., Новичков Д.А. Пути снижения перинатальных потерь у беременных с острым панкреатитом // Акушерство и гинекология, 2017. № 5. С. 50-57. [Khvorostukhina N.F., Salov I.A., Novichkov D.A. Ways to reduce perinatal losses in pregnant women with acute pancreatitis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2017, no. 5, pp. 50-57. (In Russ.)]
13. Чехонацкая М.Л., Рогожина И.Е., Яннаева Н.Е. Характеристика изменений маточного кровотока накануне родов // Саратовский научно-медицинский журнал, 2008. Т. 4, № 2. С. 67-70. [Chekhonatskaya M.L., Rogozhina I.E., Yannaeva N.E. Change characteristics blood flow uterine before labor. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2008, Vol. 4, no. 2, pp. 67-70. (In Russ.)]
14. Чикин В.Г., Пчелинцев В.В. Изменения синтеза протеинов беременности при некоторых клинических проявлениях маточно-плацентарной недостаточности // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2012. № 3. С. 28-33. [Chikin V.G., Pchelintsev V.V. The changes in the synthesis of proteins of pregnancy in some clinical manifestations of uteroplacental insufficiency. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = Pavlov Russian Medical Biological Bulletin*, 2012, no. 3, pp. 28-33. (In Russ.)]
15. Altun D., Eren G., Cukurova Z., Hergünel O., Yasar L. An alternative treatment in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in pregnancy: Plasmapheresis. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2012, Vol. 28, no. 2, pp. 252-254.
16. Avsar A.F., Yildirim M., Cinkaya A. Unexpected fetal demise despite the reactive nonstress test during the conservative management of acute pancreatitis in pregnancy. *Int. J. Surg. Case Rep.*, 2014, Vol. 5, no. 12, pp. 1047-1049.
17. Charlet P., Lambert V., Carles G. Acute pancreatitis and pregnancy: Cases study and literature review. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 2015, Vol. 44, no. 6, pp. 541-549.
18. Fan S.J., Xiang J.X., Xiao M., Wang F.H., Lin X.J., Zhou X.H., Ai T., Liu L. Influence of acute pancreatitis in pregnancy on pregnancy outcomes and neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 274-278.
19. Frise C.J., Ashcroft A., Jones B.A., Mackillop L. Pregnancy and ketoacidosis: Is pancreatitis a missing link? *Obstet. Med.*, 2016, Vol. 9, no. 2, pp. 60-63.
20. Gilbert A., Patenaude V., Abenhaim H.A. Acute pancreatitis in pregnancy: a comparison of associated conditions, treatments and complications. *J. Perinat. Med.*, 2014, Vol. 42, no. 5, pp. 565-570.
21. Guo Z.D., Zhao L., Wang P., Deng W.H., Shi Q., Zuo T., Hong Y.P., Wang W.X. Fetal liver injury ameliorated by migration inhibitory factor inhibition in a rat model of acute pancreatitis in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2018, Vol. 44, no. 3, pp. 374-383.
22. Hostinská E., Huml K., Pilka R. Acute pancreatitis in pregnancy, complicated by rupture of aneurysm of artery lienalis. *Ceska Gynekol. Summer*, 2016, Vol. 81, no. 3, pp. 208-211.
23. Lawani I., Kpssou A.R., Noukpozounkou B., Gnanon F.H.R., Souaibou Y.I., Gbessi D.G., Houunkpatin B., Dossou F.M., Olory-Togbe J.L. Severe acute pancreatitis during pregnancy among black African women: about a case. *Pan Afr. Med. J.*, 2017, no. 26, p. 175.
24. Lim R., Rodger S.J., Hawkins T.L. Presentation and management of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in pregnancy: A case report. *Obstet. Med.*, 2015, Vol. 8, no. 4, pp. 200-203.
25. Luo L., Zen H., Xu H., Zhu Y., Liu P., Xia L., He W., Lv N. Clinical characteristics of acute pancreatitis in pregnancy: experience based on 121 cases. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2018, Vol. 297, no. 2, pp. 333-339.

26. Mei F, Zuo T, Zhao L, Shi Q, Xiang M, Hong Y, Li M, Wang W. Differential JNK, p38 and ERK response to renal injury in a rat model of acute pancreatitis in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2018, Vol. 297, no. 4, pp. 933-942.
27. Sang C., Wang S., Zhang Z., Lu J. Characteristics and outcome of severe preeclampsia/eclampsia concurrent with or complicated by acute pancreatitis: a report of five cases and literature review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2017, no. 17, pp. 1-8.
28. Yang L., Zhao Z., Zhou K., Zhang Y. Acute hyperlipidemic pancreatitis accompanied by chylous ascites with normal amylase and lipase in pregnancy. *J. Clin. Lipidol.*, 2017, Vol. 11, no. 4, pp. 1091-1094.
29. Zhou Y., Zhao L., Mei F., Hong Y., Xia H., Zuo T., Ding Y., Wang W. Macrophage migration inhibitory factor antagonist (S,R)3 (4 hydroxyphenyl) 4,5 dihydro 5 isoxazole acetic acid methyl ester attenuates inflammation and lung injury in rats with acute pancreatitis in pregnancy. *Mol. Med. Rep.*, 2018, Vol. 17, no. 5, pp. 6576-6584.

Авторы:

Хворостухина Н.Ф. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Новичков Д.А. — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Authors:

Khvorostukhina N.F., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, OBGYN Department, Saratov State V. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Novichkov D.A., PhD (Medicine), Associate Professor, OBGYN Department, Saratov State V. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Поступила 31.05.2018
Отправлена на доработку 13.06.2018
Принята к печати 22.06.2018

Received 31.05.2018
Revision received 13.06.2018
Accepted 22.06.2018