



DOI: 10.31550/2712-8598-2024-4-1-ZhZiR

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА ПЛОДА И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Т.Л. Боташева , О.В. Келлер, Е.Ю. Лебедеенко, А.Н. Рымашевский, О.П. Заводнов, О.В. Гайда

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

Резюме

К числу наиболее значимых причин формирования функциональной формы истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), определяющей высокий процент преждевременных родов и рождение недоношенных детей, принято относить инфекционно-воспалительные заболевания шейки матки и врожденную, генетически детерминированную недифференцированную соединительно-тканную дисплазию. Однако у пациенток, соответствующих данным критериям, не всегда развивается ИЦН, что определяет поиск новых, дополнительных критериев ее прогнозирования.

Цель исследования. Изучение особенностей гормонального профиля при вынашивании плодов различного пола у пациенток с ИЦН и неосложненной гестацией, а также их влияния на характер течения беременности и исходы родов.

Дизайн. Ретроспективно-проспективное исследование.

Материалы и методы. Изучение частоты развития ИЦН у беременных с плодами мужского и женского пола, осложнений беременности и родов проведено путем ретроспективного анализа 41 564 электронных амбулаторных карт первородящих женщин с одноплодной беременностью. В рамках проспективного этапа исследования обследованы 1629 женщин, распределенные в две клинические группы: I (458 пациенток с манифестацией функциональной формы ИЦН) и II (1171 женщина с физиологической беременностью (ФБ)). Пол плода определяли с помощью генетического анализа (в I триместре) и ультразвукового исследования (во II–III триместрах). Уровни гормонов (пролактина, плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, 17-ОН-прогестерона, тиротропного гормона), а также экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) осуществляли при помощи иммуноферментного анализа.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия показателей гормонального профиля женщин с ИЦН и ФБ, в частности некоторых гормонов стресс-либерирующей, стероидной и плацентарной подгрупп. Установлено, что абсолютные уровни 6-COMT, кортизола и плацентарного лактогена значимо выше у матерей, вынашивающих плоды женского пола, тогда как показатели прогестерона больше у беременных с плодом мужского пола, как при ФБ, так и при ИЦН. Уровни свободного эстриола при ФБ значимо выше у пациенток, вынашивающих плоды женского пола, тогда как при ИЦН — в случае мужского пола плода.

Заключение. Полученные результаты о значимых различиях в гормональной аранжировке гестационных процессов в зависимости от половой принадлежности плода позволили расширить представления о патогенетических механизмах формирования ИЦН, установить дополнительный фактор риска ее развития, что должно способствовать разработке в рамках акушерского скрининга индивидуализированных подходов к профилактике преждевременных родов, возникающих на фоне ИЦН преимущественно у беременных с плодами мужского пола.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, неосложненная беременность, пол плода, гормональный профиль.

Боташева Т.Л., Келлер О.В., Лебеденко Е.Ю., Рымашевский А.Н., Заводнов О.П., Гайда О.В. Особенности гормонального статуса беременных с истмико-цервикальной недостаточностью в зависимости от пола плода и их клиническое значение. *Женское здоровье и репродукция*. 2024. № 4 (65). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-4-1-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/osobennosti-gormonalnogo-statusa-beremennyh-s-istmiko-cervikalnoj-nedostatocnostju-v-zavisimosti-ot-pola-ploda-i-ih-klinicheskoe-znachenie/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Боташева Татьяна Леонидовна ✉ — д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России; главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ «РостГМУ». 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0009-0004-2121-7695>. E-mail: t_botasheva@mail.ru

Келлер Оксана Викторовна — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, заведующая гинекологическим отделением НИИ акушерства и педиатрии, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-5095-7033>. E-mail: barkova@live.com

Лебеденко Елизавета Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0000-0003-2602-1486>. E-mail: lebedenko08@mail.ru

Рымашевский Александр Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0000-0003-3349-6914>. E-mail: rymashevskyan@mail.ru

Заводнов Олег Павлович — к. б. н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0009-0002-2579-6992>. E-mail: ozz2007@mail.ru

Гайда Оксана Владимировна — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-6966-1793>. E-mail: gajdaoksana@mail.ru

FEATURES OF HORMONAL STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY, DEPENDING ON THE GENDER OF THE FETUS BEING CARRIED AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

T.L. Botasheva ✉, O.V. Keller, E.Yu. Lebedenko, A.N. Rymashevsky, O.P. Zavodnov, O.V. Gaida

Rostov State Medical University; 29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

Infectious and inflammatory diseases of the cervix and congenital, genetically determined undifferentiated connective tissue dysplasia are considered to be among the most significant causes of the formation of the functional form of cervical insufficiency (CI), which determines the high percentage of premature births and the birth of premature babies. However, patients who meet these criteria do not always develop CI, which determines the search for new additional criteria for its prediction.

Objective. To study the features of the hormonal profile during pregnancy of fetuses of different sexes in patients with CI and uncomplicated gestation and their effect on the nature of the course of pregnancy and delivery outcomes.

Design. The retrospective-prospective study.

Materials and methods. The study of the incidence of CI in pregnant women with male and female fetuses, complications of pregnancy and childbirth was carried out by retrospective analysis of 41564 electronic outpatient charts of primiparous women with single pregnancy. As part of the prospective stage of the study, 1,629 women were examined, divided into two clinical groups: I (458 patients with the manifestation of the functional form of CI) and II (1171 women with physiological pregnancy (PhP)). The sex of the fetus was determined by genetic analysis (in the I trimester) and ultrasound examination (in the II–III trimesters). Hormone levels (prolactin, placental lactogen, estriol, progesterone, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, 17-OH-progesterone, thyroid-stimulating hormone), as well as urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) were carried out using enzyme immunoassay diagnostics.

Results. Statistically significant differences in the hormonal profile of women with CI and FB were revealed, in particular some hormones of the stress-liberating, steroid and placental subgroups. It was found that the absolute levels of 6-SOMT, cortisol and placental lactogen are significantly higher in mothers carrying female fetuses, whereas progesterone levels are higher in pregnant women with a male fetus, both with PhP and so it is with CI. The level of free estriol in PhP is significantly higher in patients carrying female fetuses, whereas in CI its indicators are higher in the case of the male fetus.

Conclusion. The results obtained on significant differences in the hormonal arrangement of gestational processes depending on the sex of the fetus allowed us to expand our understanding of the pathogenetic mechanisms of CI formation, to establish an additional risk factor for its development, which contributes to the development of individualized approaches to the prevention of premature birth occurring against the background of CI mainly in pregnant women with male fetuses within the framework of obstetric screening.

Keywords: cervical insufficiency, uncomplicated pregnancy, fetal sex, hormonal profile.

Несмотря на значительные достижения в области профилактики, диагностики и лечения невынашивания беременности, эта проблема все еще остается нерешенной. Согласно данным обзоров Cochrane последних лет, прерыванием в разные сроки завершается каждая десятая беременность, что существенно влияет на демографическую составляющую и не может не вызывать беспокойства [1–3]. Преждевременные роды (ПР) служат причиной не только более низких перинатальных показателей, но и рождения новорожденных с критически низкой массой тела, что в целом сказывается на состоянии здоровья детского населения [4–6].

К числу наиболее распространенных факторов досрочного прерывания беременности относится истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая является причиной 15–40% самопроизвольных аборт и до 30% ПР [7]. Частота ИЦН в популяции, по данным разных авторов, составляет от 2 до 15%, и понимание патогенетических механизмов формирования данной патологии все еще окончательно не сформировано, что делает эту проблему актуальной как с медико-биологических, так и с социальных точек зрения [8].

В сфере профилактики, своевременной диагностики и коррекции ИЦН остается много нерешенных вопросов [9, 10]. Ситуация усугубляется крайне скудной симптоматикой ИЦН вплоть до развертывания ПР. При этом существенные продвижения в раннем обнаружении ИЦН и профилактике ПР достигнуты благодаря акушерскому скринингу [11]. В настоящее время в соответствии с действующими

клиническими рекомендациями Минздрава России «Истмико-цервикальная недостаточность» (2024) постановка диагноза ИЦН осуществляется на основании трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии (бессимптомном укорочении длины шейки матки менее или равной 25 мм и (или) дилатации цервикального канала более или равной 10 мм на всем протяжении ранее 37 недель беременности без клинической картины угрожающего выкидыша или ПР). Дополнительным высоко чувствительным и эффективным методом диагностики ИЦН является определение биохимического маркера — фетального фибриногенона [12].

В классификаторах этиологических факторов возникновения ИЦН принято различать структурные, функциональные и генетические аспекты, потенцирующие развитие этого осложнения, в связи с чем выделяют анатомическую, функциональную и наследственную формы ИЦН [10]. Ведущие позиции принадлежат цервику-вагинальным инфекциям, а также недифференцированной дисплазии соединительной ткани, однако у значительного числа пациенток, имеющих данные факторы риска, ИЦН может и не развиваться, что побуждает к поиску новых закономерностей и механизмов ее формирования [13].

Исследования последних лет свидетельствуют о роли некоторых показателей гормонального статуса и факторов паракринной регуляции в формировании ИЦН и ПР. Было установлено, что снижение PlGF (плацентарного фактора роста) сопровождается высоким риском ПР и укорочением шейки матки [14]. Доказана также прогностическая

роль эстриола при риске ПР в случае его повышения и прогестерона — при снижении его уровня [15]. При оценке уровня пролактина в цервико-вагинальном субстрате отмечается его повышение у женщин с риском ПР [16]. Получены данные о взаимосвязи частоты ПР у пациенток с ИЦН и высоким уровнем иммуноглобулинов А и G к прогестерону, эстрадиолу и бензопирену [17]. Выявлено повышение уровня гормонов стресс-либерирующего звена гормонального профиля в патогенезе ИЦН и ПР у женщин с нарушением метаболического гомеостаза при гестационном сахарном диабете в зависимости от пола плода [18]. Однако число исследований в данном направлении крайне ограничено.

В последнее десятилетие появилось множество научных данных, указывающих на то, что истоки возникновения большинства акушерских осложнений следует искать в характере плодно-материнских отношений, поскольку многие из них, такие как гестационный сахарный диабет, ПР, ИЦН и в том числе невынашивание, являются состояниями, формирующимися только при наступлении беременности и не могут развиваться вне ее [1, 19–22]. При этом традиционно при изучении закономерностей формирования гестационных осложнений механизмы плодно-материнского взаимодействия принято рассматривать в рамках системного подхода, воплощенного в концепцию о функциональной системе «мать – плацента – плод» (ФСМПП) [1, 21]. Согласно ее основным положениям, с самых ранних этапов гестации отмечается формирование и последующая интеграция двух подсистем — «плод» и «мать», сообщение между которыми опосредовано каналами связи. Однако в рамках данной концепции не учитывается важный генетически детерминированный признак, свойственный подсистеме «плод», — половая принадлежность, влияние которого, в значительной степени, определяет характер плодно-материнских отношений, специфики акушерских осложнений, в том числе и при ПР [18, 19, 22].

В процессе проведенных ранее исследований мужской пол плода (МПП) был признан фактором риска развития ПР [23]. Выявлены также определенные отличия, связанные со спецификой этиологии ПР: в случае женского пола плода (ЖПП) их частота выше при гипертензии, тогда как у женщин с МПП — при инфекционных факторах [24]. У беременных, вынашивающих плодов мужского пола, значимо чаще развивается плацентарная дисфункция, что связывают с патологической инвазией трофобласта [19, 25]. В случае ЖПП чаще развивается токсикоз беременности, а тяжелые формы преэклампсии, как правило, встречаются у беременных с плодами мужского пола [22]. Риск задержки роста плода при преэклампсии выше у беременных с ЖПП. Гестационный сахарный диабет в 2,1 раза чаще обнаруживается при вынашивании плодов мужского пола [21, 22]. Имеются единичные исследования, указывающие на большую частоту ИЦН также при МПП, тогда как дистопии шейки матки чаще выявляются в случае ЖПП [19, 22]. Некоторые авторы сообщают

о том, что при МПП имеется увеличение частоты обнаружения патологии пуповины и макросомии плода [26] и наблюдается большее количество кесаревых сечений [26]. МПП ассоциирован с большей долей мертворождений в случае отслойки плаценты [27], а также сопровождается перенашиванием беременности в соотношении 3,2 : 1. Показано, что дефицит плацентарной сульфатазы, ассоциированной с X-хромосомой, проявляется в снижении секреции эстрогенов МПП, что способствует пролонгированию беременности.

Цель исследования — изучение особенностей гормонального профиля при вынашивании плодов различного пола у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью и неосложненной гестацией, а также их влияния на характер течения беременности и исходы родов.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе клинических и научных подразделений ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Текст информированного согласия и протокол исследования соответствуют биоэтическим принципам, предъявляемым Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) с поправками 2013 г.

При формировании клинических групп исследования осуществлялись ретроспективный и проспективный подходы. Для изучения частоты развития ИЦН у беременных с плодами мужского и женского пола, осложнений беременности и родов ретроспективно из 41 564 электронных амбулаторных карт первородящих женщин с одноплодной беременностью, проходивших обследование в период с 2018 по 2024 год, путем рандомизации с использованием программы Excel пакета MS Office (функция «Случмежду») были отобраны 3542 пациентки, которые составили «0» группу: 1765 беременных с плодами мужского пола (БМПП) и 1777 пациенток с плодами женского пола (БЖПП).

В рамках проспективного фрагмента исследования для изучения показателей гормонального профиля из пациенток амбулаторно-поликлинического отделения НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, наблюдавшихся по программе акушерского скрининга, были отобраны 1629 женщин, которые сформировали две клинические группы. Группу I составили 458 пациенток с манифестацией функциональной формы ИЦН на различных этапах беременности, которые были отобраны в выборку согласно критериям включения (на основе клинических рекомендаций Минздрава России «Истмико-цервикальная недостаточность» 2024 года, Международной классификации болезней 10-го пересмотра: 034.3). На основании протоколов ультразвукового исследования с указанием половой принадлежности вынашиваемого плода были сформированы подгруппы: 385 БМПП (Ia подгруппа) и 73 БЖПП (Ib подгруппа). В группу II (контрольную) вошла 1171 женщина с физиологической

беременностью: 485 БМПП (IIa подгруппа) и 686 БЖПП (IIb подгруппа).

С целью формирования однородных по клиническому статусу групп в исследование были включены беременные, имевшие риски развития ИЦН, согласно клиническим рекомендациям.

Критериями включения в I группу явились: женщины в возрастном диапазоне 18–28 лет; первая одноплодная беременность; наличие в анамнезе цервико-вагинальных инфекций, воспалительных заболеваний органов малого таза и недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Критериями включения во II группу были: женщины в возрастном диапазоне 18–28 лет; первая одноплодная беременность с неосложненным ее течением; отсутствие признаков акушерской патологии по итогам клинических, гормональных, биохимических, ультразвуковых и доплерометрических исследований.

К критериям не включения отнесены: отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, повторные беременности, многоплодие, многоводие, генитальный инфантилизм, аномалии развития матки, врожденное укорочение шейки матки, наследственный фактор, беременность, наступившие в результате программ вспомогательных репродуктивных технологий; доброкачественные опухоли матки; генитальный эндометриоз; хромосомные aberrации и врожденные аномалии развития плода; декомпенсация экстрагенитальных заболеваний и эндокринопатий, оперативные вмешательства на репродуктивных органах.

Критерием исключения явился отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов.

Для установления пола плода и трансвагинальной цервикометрии использовано ультразвуковое исследование (Siemens Sonoline G 50 (Германия), 3,5 МГц (регистрационное удостоверение ФС № 2009/1686)). Для установления пола плода в I триместре применялся генетический анализ.

Определение уровней гормонов (пролактина, плацентарного лактогена, эстриола, прогестерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, 17-ОН-прогестерона, тиреотропного гормона, осуществляли в утренние часы (с 08:00 до 10:00) натощак при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия). Уровень мелатонина определяли при экскреции с утренней порцией мочи (с 06:00 до 08:00) 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) также при помощи ИФА-диагностики.

Оценку состояния новорожденного проводили по шкале Апгар. При недоношенности оценка дыхательной функции осуществлялась по шкале Сильвермана.

В процессе проведения исследований соблюдали условия кратности, последовательности и времени их выполнения. Забор проб крови у беременных с ИЦН осуществляли до проведения лечебных мероприятий.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, Excel 2010, IBM SPSS 24.0. При обработке данных оценивали значе-

ния медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3); статистическую значимость результатов рассчитывали при доверительной вероятности 95%; для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (при уровне значимости 0,05), для сравнения трех зависимых групп при отсутствии нормального распределения применяли непараметрический метод Фридмана. Для выявленных статистически значимых различий проводили апостериорный анализ с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Сравнивали относительные показатели (частоты, доли, проценты) между группами с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера.

Результаты

В сравниваемых группах преобладали пациентки в возрасте 24–26 лет (71,2% женщин). Средний возраст в I группе составил $25,3 \pm 2,9$ года, во II группе — $25,1 \pm 2,3$ года. Таким образом, группы были однородны по возрастному составу.

Анализ частоты менструальных кровотечений не показал значимых различий. В большинстве случаев межменструальный интервал варьировал от 26 до 32 дней. Длительность менструального кровотечения составляла от 4 до 8 дней у 75,6% обследуемых. Частые менструальные кровотечения (< 24 дней) отмечены у 16,1% женщин.

В процессе изучения гинекологического анамнеза у пациенток клинических групп было выявлено, что наиболее распространенной нозологией (у 1129 (69,3%) женщин) оказались воспалительные заболевания органов малого таза и наружных половых органов. У пациенток с ИЦН таковые встречались в 2,9 раза чаще по сравнению с обследованными с ФБ.

При изучении частоты развития ИЦН установлено, что у БМПП по сравнению с БЖПП в среднем за весь гестационный период зарегистрировано в 4,5 раза больше случаев данной патологии.

Расчет показателей частоты манифестации ИЦН показал, что в I триместре она чаще регистрировалась у БМПП, чем у БЖПП (в 921 (52,2%) и 199 (11,2%) случаях соответственно, $p < 0,0001$). В сравнении с беременными, вынашивающими девочек, количество женщин с ИЦН, вынашивающих мальчиков, также статистически значимо преобладало во II (у 646 (36,6%) и 123 (6,9%) пациенток соответственно, $p < 0,0001$) и в III триместре (у 858 (48,6%) и 219 (12,3%) женщин, $p < 0,0001$). Обращает на себя внимание тот факт, что у БЖПП в I и III триместрах частота обнаружения ИЦН была примерно равной (52,2 и 48,6%), тогда как во II триместре она была значимо ниже (36,6%, $p < 0,0001$).

На следующем этапе исследования проводилось изучение характера гормонального профиля у женщин с ФБ и ИЦН. При анализе уровней 6-COMT статистически значимые различия регистрировались во II триместре: у БЖПП показатель 6-COMT был значимо выше по сравнению

с БМПП ($p = 0,021$) (табл.) У беременных с ИЦН статистически значимые различия уровней данного гормона были выявлены только в I триместре беременности. При этом, как и при ФБ, у БЖПП показатель был значимо выше, чем у БМПП ($p = 0,043$).

Значимо различались также и концентрации кортизола у пациенток с ФБ, уровень которого был выше у БЖПП по сравнению с БМПП во II и III триместрах беременности ($p = 0,027$ и $p = 0,001$ соответственно), тогда как при ИЦН статистически значимых различий в показателях гормонов стресс-либерирующей группы (АКТГ и кортизола)

в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода выявлено не было ($p > 0,05$).

Сравнение уровней прогестерона при ФБ показало, что на ранних этапах беременности (в I триместре) статистически значимых различий в его показателях между БЖПП и БМПП в сопоставимых триместрах выявлено не было ($p = 0,068$). Во II и III триместрах значимо более высокие уровни данного гормона были выявлены у БМПП по сравнению с БЖПП ($p = 0,036$ и $p = 0,001$ соответственно). У пациенток с ИЦН, как и при ФБ, показатели прогестерона в 1,7 раза были значимо

Таблица

Особенности гормонального статуса у женщин с физиологической беременностью и истмико-цервикальной недостаточностью в зависимости от пола вынашиваемого плода, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Физиологическая беременность					
	БЖПП (n = 686)			БМПП (n = 485)		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
6-СОМ, нг/мл	14 [12; 18]	15 [11; 18]*	14 [11; 17]	14 [10; 17]	13 [10; 17]*	14 [11; 17]
АКТГ, пг/мл	30 [20; 41]	31 [20; 42]	29 [20; 40]	33 [21,5; 42]	30 [19; 42]	30,5 [19; 43]
Кортизол, нмоль/л	275 [246; 314]	474 */▲ [389; 519]	650,5*/■ [576,5; 720]	273 [239,5; 303]	442 [302; 516]*/▲	660 [636; 730]*/■
Прогестерон, нмоль/л	27,5 [22,2; 33,8]	80,8 [42,0; 130,2]▲	154,5 [121,2; 263,3]■	27,5 [22,0; 31,8]	102,2 [32,2; 135,1]▲	240,1 [116,5; 267,4]*/■
Эстриол свободный, нмоль/л	4,3 [2,5; 6,7]	29,3 [12,5; 47,1]*/▲	59,9 [48,85; 67,8]*/■	3,75 [2,85; 6,35]	21,4 [7,4; 38,5]*/▲	40,55 [29,2; 63]*/■
Плацентарный лактоген, мкг/л	0,72 [0,22; 1,55]	4,00 [1,60; 6,30]*	8,15 [4,95; 9,80]	0,54 [0,25; 1,49]	2,98 [0,38; 5,60]*	7,80 [4,20; 9,70]
	Истмико-цервикальная недостаточность					
	БЖПП (n = 73)			БМПП (n = 385)		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
6-СОМ, нг/мл	16 [14; 18]*/▲	14 [11,5; 17]■	13 [9,5; 17]	14 [11; 17]*	14 [11; 17]	14 [11; 17]
АКТГ, пг/мл	29 [18; 44]	31 [21; 40,5]	29 [18; 41]	29 [19; 40]	30,5 [19; 42]	30 [21; 40]
Кортизол, нмоль/л	287 [244; 292]	471 [283,5; 516,5]	652 [643; 721]	285 [255; 314]	508,5 [434; 526]	657 [641; 720]
Прогестерон, нмоль/л	26,6 [22,8; 28,8]	54,6 [25,6; 83,65]*/▲	126,45 [113,2; 154,15]■	28 [24,6; 31,9]	73,7 [43,8; 116,6]*/▲	132,9 [108,9; 232,4]■
Эстриол свободный, нмоль/л	3,2 [2,7; 6]	24,65 [6,95; 43,1]▲	60,55 [48,9; 3]*/■	3,3 [2,5; 7,3]	19 [10,9; 32,1]▲	32,8 [28,3; 43,9]*/■
Плацентарный лактоген, мкг/л	0,34 [0,26; 1,07]	3,0 [0,305; 5,5]	8,5 [7,85; 11,55]	1,1 [0,39; 1,56]	4,2 [1,2; 6,3]	9,8 [7,5; 12,5]

Примечания.

1. БЖПП — беременные, вынашивающие плодов женского пола; БМПП — беременные, вынашивающие плодов мужского пола; 6-СОМ — 6-сульфатоксимелатонин; АКТГ — адренокортикотропный гормон.

2. * — статистически значимые различия показателей гормонального статуса у беременных с плодами мужского и женского пола в одноименных триместрах; ▲ — статистически значимые различия показателей гормонального статуса у беременных в одноименных по полу группах между I и II триместрами; • — между I и III триместрами; ■ — между II и III триместрами.

выше у БМПП по сравнению с БЖПП, однако только во II триместре беременности ($p = 0,028$).

Напротив, уровни свободного эстриола были значимо выше у БЖПП по сравнению с БМПП как во II, так и в III триместре ФБ ($p = 0,001$ и $p = 0,015$ соответственно). При ИЦН данная закономерность отмечена только в III триместре ($p = 0,0001$).

Уровень плацентарного лактогена при ФБ статистически значимо был выше у БЖПП по сравнению с БМПП во II триместре ($p = 0,034$), тогда как при ИЦН отмечена иная зависимость: более высокие его показатели регистрировались у БМПП в I, II и III триместрах ($p = 0,041$, $p = 0,046$, $p = 0,023$ соответственно).

В ходе анализа течения беременности и исходов родов в «0» группе было обнаружено, что у беременных, вынашивающих мальчиков, чаще, чем у БЖПП регистрировалась плацентарная недостаточность (567 (32,1%) и 341 (19,2%) случаев соответственно, $p < 0,0001$). У женщин, вынашивающих девочек, гестация чаще осложнялась анемией легкой степени по сравнению БМПП (в 494 (27,8%) и 256 (14,5%) случаях соответственно, $p < 0,0001$).

Количество родов через естественные родовые пути в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода значимо не различалось (1281 (72,1%) у БЖПП и 1280 (72,5%) у БМПП, $p = 0,7903$); частота кесарева сечения также была сопоставима (498 (28,0%) у БЖПП и 492 (27,9 %) у БМПП, $p = 0,9471$).

Анализ сроков родов показал, что более высокая частота ПР при ИЦН была в группе матерей, вынашивающих мальчиков (517 (29,3%) случаев), в сравнении с БЖПП (226 (12,7%), $p < 0,0001$). У матерей девочек значимо чаще, чем у БМПП, регистрировалась незрелая шейка матки (316 (17,8%) и 129 (7,3%) соответственно, $p < 0,0001$) и аномалии родовой деятельности (300 (16,9%) в сравнении с 127 (7,2%), $p < 0,0001$).

При анализе осложнений последового и раннего послеродового периодов у матерей мальчиков было установлено большее количество случаев в плотного прикреплении плаценты и задержки в полости матки плацентарной ткани, послеродовых гипотонических кровотечений, что приводило к более высокой (в 1,5 раза) частоте применения консервативных методов гемостаза. При анализе травм мягких тканей родовых путей определено, что у матерей девочек значимо чаще (в 279 (15,7%) случаях) выявлялись разрывы шейки матки в сравнении с БМПП (86 (4,9%), $p < 0,0001$). Больше разрывов промежности I-II степени зарегистрировано у матерей мальчиков, чем девочек (184 (10,4%) и 52 (2,9%) соответственно, $p < 0,0001$), что, по-видимому, связано с более высокими морфометрическими показателями новорожденных мужского пола (695 (39,4%) против 250 (26,8%) у матерей девочек, $p < 0,0001$).

Состояние новорожденных по шкале Апгар при ИЦН в зависимости от половой принадлежности плода также свидетельствовало о более низких (7 и ниже баллов) показателях на 1-й минуте после рождения преимущественно у новорожденных

мужского пола (385 (21,8%) против 167 (9,4%) женского пола, $p < 0,0001$).

Обсуждение

Согласно исследованиям последних лет, наступление беременности опосредует существенные изменения структурно-функциональных параметров практически во всех системах женского организма, что в одних случаях завершается полноценной адаптацией и неосложненным течением беременности, а в других — дезадаптацией и развитием акушерских осложнений. Ранее было показано, что пол плода является значимым фактором, модулирующим процессы гестационной перестройки за счет взаимного плод-материнского сигналинга, в связи с чем в рамках концепции о функциональной системе «мать – плацента – плод» Т.Л. Боташевой с соавт. была предложена новая формулировка о формировании двух разных систем: «мать – плацента – плод мужского пола» и «мать – плацента – плод женского пола» [21]. В основе плод-материнских отношений, определяемых половым диморфизмом вынашиваемого плода, лежат биохимические и гормональные сигналы со стороны подсистем «мать» и «плод», направленные на удовлетворение системного запроса.

Если проводить параллели с концепцией В.А. Геодакяна [28], плод является подсистемой макросистемы «материнский организм». В процессе любого взаимодействия макросистемы и соподчиненных систем, в частности биологических объектов, возникает конфликт, в результате которого у биологических систем формируются два обязательных свойства — консервативность и устойчивость, обеспечивающие их жизнеспособность.

Возникающий во время беременности конфликт между биологическим объектом (плодом) и средой (материнским организмом) в рамках ФСМПП должен разрешаться двумя основными путями — изменчивостью функциональных свойств и консерватизмом. Изменчивость позволяет искать новые пути развития, тогда как консерватизм направлен на сохранение важной эволюционно приобретенной информации, в связи с чем В.А. Геодакян предлагает рассматривать половую принадлежность плода в качестве эволюционного пути разрешения конфликта в рамках наследственной информации. При этом женский пол представляет консервативное звено, а мужской — оперативное, поисковое [29]. Таким образом, плоды разного пола обладают не одинаковыми биологическими свойствами, потенциально способными по-разному влиять на адаптационные процессы в материнском организме.

Проведенное исследование позволило выявить статистически значимые различия в уровнях некоторых гормонов стероидной и плацентарной подгрупп гормонального профиля. Установлено, что абсолютные уровни изучаемых гормонов без разбивки выборки по полу плода были значимо выше при неосложненной беременности (уровни свободного эстриола прогестерона

и плацентарного лактогена), что согласуется с данными литературы [15]. Однако при введении градации «пол плода» данные распределились несколько иначе: у матерей девочек уровни эстриола и прогестерона во II и III триместрах были значимо ниже по сравнению с показателями матерей мальчиков, несмотря на меньшую частоту ИЦН, а у БМПП в эти же сроки данные показатели были выше, как и частота развития ИЦН.

Разнонаправленная динамика уровней гормонов стероидной и плацентарной групп в зависимости от фактора «пол плода» позволяет предположить существование различных патогенетических звеньев в формировании функциональной формы ИЦН. Речь идет о модулирующих свойствах любого гормона, повышающий или понижающий эффекты которого определяются (в рамках проведенных исследований) спецификой плод-материнского сигналинга при вынашивании плодов разного пола. Обращают на себя внимание также значимо более высокие показатели 6-COM в I триместре

у матерей девочек при ИЦН, что, по-видимому, связано также с модулирующим эффектом мелатонина, обуславливающего повышение сократительной активности матки при ИЦН, нарастание внутриамниального давления и динамику со стороны шейки матки [18].

Заключение

Полученные результаты о значимых различиях в гормональной аранжировке гестационных процессов в зависимости от половой принадлежности плода позволили расширить представления о патогенетических механизмах формирования ИЦН, установить дополнительный фактор риска ее развития, что способствует разработке в рамках акушерского скрининга индивидуализированных подходов к профилактике ПР, возникающих на фоне ИЦН преимущественно у беременных с плодами мужского пола.

Литература

1. Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Котайш Г.А., ред. *Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 528 с. Radzinsky V.E., Botasheva T.L., Kotaysh G.A., eds. *Fatness. Diabetes. Pregnancy. Versions and contraversions. Clinical practices. The prospects*. M.: GEOTAR-Media; 2020. 528 p. (in Russian)
2. Cataño Sabogal C.P., Fonseca J., García-Perdomo H.A. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;228:13–26. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.043
3. Grabovac M., Karim J.N., Isayama T., Liyanage S.K. et al. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech infants who are actively resuscitated? a systematic review and meta-analyses. *JOGC*. 2018;40(6):836–7. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.03.059
4. Алехина А.Г., Блесманович А.Е., Петров Ю.И. Невынашивание беременности вследствие истмико-цервикальной недостаточности. *Синергия наук*. 2018;19:900–98. Alyokhina A.G., Blesmanovich A.E., Petrov Yu.I. Increasing pregnancy after the isthmic-cervical insufficiency. *Synergy of Sciences*. 2018;19:900–98. (in Russian). URL: <http://synergy-journal.ru/archive/article1659/> (дата обращения: 08.12.2024)
5. Mönckeberg M., Valdés R., Kusanovic J.P., Schepeler M. et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J. Perinat. Med.* 2019;47(5):500–9. DOI: 10.1515/jpm-2018-0388
6. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф. и др. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F. et al. Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):27–37. (in Russian). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37
7. Анжоева П.Г., Шаманова А.И., Суншева Б.А., Байрамукова А.А. и др. Анализ исходов беременностей и родов при истмико-цервикальной недостаточности. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;6(144). Anzhoeva P.G., Shamanova A.I., Sunsheva B.A., Bairamukova A.A. et al. An analysis of pregnancy and labour outcomes in cervical incompetence. *International Research Journal*. 2024;6(144). (in Russian). DOI: 10.60797/IRJ.2024.144.165. URL: <https://research-journal.org/archive/6-144-2024-june/10.60797/IRJ.2024.144.165> (дата обращения: 08.12.2024)
8. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podsek M. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
9. Агрutz К.Р., Пасман Н.М., Степанова А.А., Каткова Н.С. и др. Оценка эффективности современных методов коррекции при истмико-цервикальной недостаточности. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;2:16–20. Agrutz K.R., Pasman N.M., Stepanova A.A., Katkova N.S. et al. Evaluation of the effectiveness of modern correction methods cervical insufficiency. *Scientific review. Medical Sciences*. 2020;2:16–20. (in Russian). DOI: 10.17513/srms.1091
10. Кононенко И.С., Жукова Н.П. Генетические предикторы истмико-цервикальной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):29–34. Kononenko I.S., Zhukova N.P. Genetic predictors of cervical incompetence. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):29–34. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20202002129
11. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Вшивцев К.С. и др. Взаимосвязь показателей пренатального скрининга I триместра с риском осложнений беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(1):38–46. Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Baranov I.I., Vshivtsev K.S. 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 Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-11005
12. Гончарова М.А., Ципинов Р.С., Петров Ю.А. Невынашивание беременности при истмико-цервикальной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6:150. Goncharova M.A., Tsipinov R.S., Petrov Y.A. Non-extension of pregnancy

- during isthmio-cervical insufficiency. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;6:150. (in Russian). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28482> (дата обращения: 08.12.2024)
13. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Графова Е.Д. Клинические особенности истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024;24(1):54–60. Dolgushina V.F., Alikhanov E.S., Kurnosenko I.V., Grafova E.D. Clinical features of isthmio-cervical insufficiency associated with cervicovaginal infections. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(1):54–60. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20242401154
 14. Sovio U., Gaccioli F., Cook E., Charnock-Jones D.S. et al. Maternal serum levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor at 20 and 28 weeks of gestational age and the risk of spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;229(2):164.e1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.02.001
 15. McGregor J.A., Jackson G.M., Lachelin G.C., Goodwin T.M. et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 173(4):1337–42. DOI: 10.1016/0002-9378(95)91383-1
 16. Heine R.P., McGregor J.A., Dullien V.K. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;180(1Pt.3):S214–8. DOI: 10.1016/S0002-9378(99)70703-9
 17. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. Гормональные и иммунологические особенности пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2):38–44. Beglov D.E., Artymuk N.V., Novikova O.N. Hormonal and immunological features of women with cervical insufficiency. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2):38–44. (in Russian). DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-38-44
 18. Боташева Т.Л., Андреева В.О., Рымашевский А.Н., Тезиков Ю.В. и др. Роль половой принадлежности плода в патогенезе гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений. *Акушерство и гинекология*. Botasheva T.L., Andreeva V.O., Rymashevskiy A.N., Tezikov Yu.V. et al. The role of fetal gender in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus and obstetric complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;9:33–41. DOI 10.18565/aig.2022.9.33-41
 19. Хлопонина А.В. Хронофизиологические закономерности влияния половой дифференциации плода на функциональные процессы в системе "мать – плацента – плод" при физиологической и осложненной беременности. Дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону: ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 2019. 309 с. Khlaponina A.V. Chronophysiological patterns of the influence of fetal sexual differentiation on functional processes in the "mother – placenta – fetus" system in physiological and complicated pregnancy. Dr. med. theses. Rostov-on-Don: Volga State Medical University; 2019. 309 p. (in Russian)
 20. Пелипенко И.Г., Боташева Т.Л., Лебеденко Е.Ю., Михельсон А.Ф. и др. Влияние световой депривации на функциональные процессы в системе "мать – плацента – плод" при угрозе преждевременных родов и ее клиническое значение. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):60–7. Pelipenko I.G., Botasheva T.L., Lebedenko E.Yu., Mikhelson A.F. et al. The effect of light deprivation on functional processes in the "mother – placenta – fetus" system at the risk of premature birth and its clinical significance. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):60–7. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-1-60-67
 21. Боташева Т.Л., Шаханова А.В., Капустян Е.Г., Заводнов О.П. и др. Влияние морфофункциональных асимметрий системы «мать – плацента – плод» на показатели вегетативной регуляции сердечного ритма у женщин в послеродовом периоде. *Вестник АГУ. Серия «Естественно-математические и технические науки»*. 2022;2(301):49–58. Botasheva T.L., Shakhanova A.V., Kapustyan E.G., Zavodnov O.P. et al. Influence of morphofunctional asymmetries of the "mother – placenta – fetus" system on the indicators of autonomic regulation of the heart rate in women in the postpartum period. *The Bulletin of the Adyge State University. Series "Natural, mathematical and technical sciences"*. 2022;2(301):49–58. (in Russian). DOI: 10.53598/2410-3225-2022-2-301-49-58
 22. Фабрикант А.Д., Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Петров Ю.А. и др. Значимость половой принадлежности плода в структуре акушерской патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(4) 20–6. Fabrikant A.D., Botasheva T.L., Rymashevskiy A.N., Petrov Yu.A. et al. The fetus gender value in the structure of obstetric pathology in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4)20–6. (in Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-20-26
 23. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F., Helmer H. et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011–30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860
 24. Zeitlin J., Ancel P.Y., Larroque B., Kaminski M. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190(5):1322–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.10.703
 25. Afshar Y., Dong J., Zhao P., Li L. et al. Circulating trophoblast cell clusters for early detection of placenta accreta spectrum disorders. *Nat. Commun.* 2021;12(1):4408. DOI: 10.1038/s41467-021-24627-2
 26. Sheiner E., Levy A., Katz M., HersHKovitz R. et al. Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn. Ther.* 2004;19(4):366–9. DOI: 10.1159/000077967
 27. Жаркин Н.А., Лавенюкова Е.М., Мирошников А.Е. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Эпидемиология, факторы риска, прогнозирование, исходы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(3):20–4. Zharkin N.A., Lavenyukova E.M., Miroshnikov A.E. Premature detachment of normally situated placenta. Epidemiology, risk factors, prognosis, outcomes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(3):20–4. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush201818320-24
 28. Геодакян С.В. *Компас эволюции. Эволюционная теория пола В.А. Геодакяна*. М.: Арт-Издат; 2023. 183 с. Geodakian S.V. *The compass of evolution. The evolutionary theory of gender by V.A. Geodakian*. M.: Art-Publishing; 2023. 183 p. (in Russian)
 29. Геодакян В.А. Эволюционная логика дифференциации полов. *Природа*. 1983;1:70–80. Geodakian, V.A. Evolutionary logic of gender differentiation. *Nature*. 1983;1:70–80. (in Russian) ■