

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.52>

Особенности функционирования фетоплацентарного комплекса при внутрипеченочном холестазах беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях

Я.И. Бик-Мухаметова¹, Т.Н. Захаренкова¹, Н.М. Голубых¹, И.И. Агеева²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья», г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 52-58.

Features of the fetoplacental complex functioning in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its obstetric and perinatal complications

Ya.I. Bik-Mukhametova¹, T.N. Zakharenkova¹, N.M. Golubykh¹, I.I. Ageeva²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Diagnostic Medical Genetic Center with “Marriage and Family” consultation, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):52-58.

Резюме.

Цель исследования – определить особенности синтетической функции плаценты при внутрипеченочном холестазах беременных (ВПХ) и его акушерских и перинатальных осложнениях.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 80 беременных женщин. В основную группу вошли 54 пациентки с ВПХ, а в группу сравнения – 26 женщин без клинико-лабораторных критериев холестаза. В группах исследования изучены уровни плацентарных белков и гормонов, включенных в биохимический пренатальный скрининг первого триместра беременности, концентрации половых стероидов (прогестерона, эстрадиола) в сыворотке крови. Определена роль синтетических плацентарных нарушений в развитии материнских и перинатальных осложнений при ВПХ.

Результаты. ВПХ ассоциирован с более высокими уровнями прогестерона в крови беременных женщин ($P < 0,0001$). Значимыми факторами риска преждевременных родов (ПР) при ВПХ явились: уровень ассоциированного с беременностью протеина-А (РАРР-А) $\leq 0,83$ МоМ (AUC=0,867; $p=0,0001$) и уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) $\leq 0,51$ МоМ (AUC=0,845; $p=0,0001$) в крови в конце первого триместра беременности, концентрация прогестерона в сыворотке крови беременных с ВПХ $\leq 1760,1$ нмоль/л (AUC=0,846; $p=0,0001$). Предикторами меконияльного окрашивания околоплодных вод (МООВ) у женщин с ВПХ выступили: уровень плацентарного фактора роста (PIGF) $\leq 0,60$ МоМ (AUC=0,823; $p=0,0001$) и значение РАРР-А $> 1,35$ МоМ (AUC=0,751; $p=0,025$) в первом триместре беременности, концентрация эстрадиола в сыворотке крови беременных с ВПХ $> 27,9$ нмоль/л (AUC=0,775; $p=0,007$). Более низкая концентрация прогестерона в крови ($P(U)_{\text{прогестерон}} = 0,012$) у пациенток с ВПХ, при развитии дыхательных расстройств у рожденных ими детей, коррелирует с преждевременным родоразрешением ($r_s = -0,552$; $p=0,047$).

Заключение. В патогенезе ВПХ имеют значение более высокие уровни прогестерона в крови беременных женщин. В основе развития ПР у женщин с ВПХ лежат первичные плацентарные нарушения. МООВ при ВПХ ассоциировано с ишемией плаценты на фоне нарушения вторичной волны инвазии трофобласта и приводит к активации компенсаторных гормональных механизмов, улучшающих кровоснабжение в ней.

Ключевые слова: фетоплацентарный комплекс, ассоциированный с беременностью протеин А, хорионический гонадотропин человека, плацентарный фактор роста, половые стероиды, преждевременные роды, меконияльное окрашивание околоплодных вод.

Abstract.

Objectives. To determine the features of the synthetic function of the placenta in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and its obstetric and perinatal complications.

Material and methods. The study involved 80 pregnant women. The main group included 54 patients with ICP, and the comparison group consisted of 26 women without clinical and laboratory criteria for cholestasis. In the study groups, the levels of placental proteins and hormones included in the biochemical prenatal screening of the first trimester of pregnancy, the concentration of sex steroids (progesterone, estradiol) in blood serum have been studied. The role of synthetic placental disorders in the development of maternal and perinatal complications in ICP has been determined.

Results. ICP is associated with higher blood progesterone levels in pregnant women ($P < 0.0001$). Significant risk factors for preterm labor (PL) in ICP were: the level of pregnancy-associated protein-A (PAPP-A) ≤ 0.83 MoM (AUC=0.867; $p=0.0001$) and the level of human chorionic gonadotropin (hCG) ≤ 0.51 MoM (AUC=0.845; $p=0.0001$) in the blood at the end of the first trimester of pregnancy, the concentration of progesterone in the blood serum of pregnant women with ICP ≤ 1760.1 nmol/l (AUC=0.846; $p=0.0001$). Predictors of meconium staining of amniotic fluid (MSAF) in women with ICP were: the level of placental growth factor (PIGF) ≤ 0.60 MoM (AUC=0.823; $p=0.0001$) and PAPP-A value > 1.35 MoM (AUC= 0.751; $p=0.025$) in the first trimester of pregnancy, the concentration of estradiol in the blood serum of pregnant women with ICP > 27.9 nmol/l (AUC=0.775; $p=0.007$). A lower concentration of progesterone in the blood ($P(U)_{\text{progesterone}}=0.012$) in patients with ICP, in case of the development of respiratory disorders in their newborns, correlates with premature delivery ($r_s=-0.552$; $p=0.047$).

Conclusions. In the pathogenesis of ICP, higher levels of progesterone in the blood of pregnant women are important. The development of PL in women with ICP is based on primary placental disorders. MSAF in ICP is associated with ischemia of the placenta against the background of a violation of the secondary wave of trophoblast invasion and leads to the activation of compensatory hormonal mechanisms that improve blood supply in it.

Keywords: *fetoplacental complex, pregnancy-associated protein A, human chorionic gonadotropin, placental growth factor, sex steroids, preterm labor, meconium staining of amniotic fluid.*

Введение

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) – самое частое ассоциированное с беременностью поражение печени, развивающееся во втором и третьем триместрах беременности [1]. Этиология и патогенез ВПХ до конца не изучены. ВПХ не имеет серьезных отдаленных последствий для здоровья женщин, но приводит к развитию акушерских и перинатальных осложнений, таких как ПР, МООВ и респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС), которые лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и смертности [2]. В патогенезе развития акушерских и перинатальных осложнений огромное значение имеют нарушения в работе плаценты как основного провизорного органа, связывающего два различных организма в единую функциональную систему [3]. Одной из основных функций плацентарного комплекса является синтетическая. Нарушения этой функции нередко первичны, не имеют яркой клинической картины и не выявляются рутинными методами диагностики фетоплацентарной недостаточности [4]. Среди веществ, синтезируемых плацентой, выделяют гормоны (ХГЧ, плацентарный лактоген,

пролактин, эстрогены, прогестерон, релаксин) и белки (PAPP-A, PIGF, трофобластический β 1-гликопротеид) [3]. ХГЧ – белковый гормон плаценты, синтезируемый клетками трофобласта, и по химической природе близкий к лютеотропному гормону гипофиза [5]. В первом триместре беременности ХГЧ обеспечивает пролонгированное существование желтого тела яичника, синтезирующего половые гормоны, особенно прогестерон, необходимый для поддержания беременности [6]. С 7-8 недели беременности функция синтеза основного объема половых стероидов переходит от желтого тела к трофобласту. Основным половым гормоном беременности, обеспечивающим сам факт ее развития и пролонгирования, считают прогестерон. Прогестерон – стероидный гормон, обеспечивающий секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия и модифицирующий иммунный ответ материнского организма, тем самым способствуя полноценной имплантации плодного яйца [7]. Прогестерон снижает активность гладкой мускулатуры матки, стимулирует изменение молочных желез, подготавливая их к лактации [8]. Еще одним стероидным гормоном, продуцируемым фетоплацентарным комплексом, является эстрадиол. Этот гормон

отражает работу всей системы «мать-плацента-плод», так как синтезируется трофобластом из дегидроэпиандростерон сульфата, образующегося в печени плода (90%) и в организме матери [9]. Основная роль эстрадиола заключается в стимуляции синтеза сосудорасширяющих простагландинов клетками эндометрия, что обеспечивает адекватное кровоснабжение фетоплацентарного комплекса [10]. RAPP-A относится к семейству металлопротеиназ (содержит молекулу цинка) и синтезируется фибробластами плаценты и децидуальной оболочки. RAPP-A повышает биологическую активность инсулиноподобного фактора роста, отщепляя белковые фрагменты, что обеспечивает рост и развитие плаценты, модулирует иммунный ответ материнского организма, инактивируя некоторые ферменты в крови (трипсин, эластазу, плазмин) [11]. PlGF - один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов, вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом [12]. Трансформация спиралевидных артериол, инициированная вторичной волной инвазии трофобласта, является основополагающим моментом адекватного и полноценного транспорта кислорода и питательных веществ от матери к плоду [13]. При развитии первичной плацентарной дисфункции, ассоциированной с нарушением вторичной волны инвазии трофобласта, отмечается резкий дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами в сторону уменьшения первых [14], что, в свою очередь, запускает сложный патогенетический каскад в организме беременной женщины, характеризующийся активацией оксидативного стресса, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункцией [15]. Изучение плацентарных гормонов и белков у женщин с ВПХ позволит уточнить роль плацентарных нарушений на тканевом уровне как возможного звена патогенеза материнских и перинатальных осложнений при ВПХ.

Цель исследования – определить особенности синтетической функции плаценты при внутрипеченочном холестазае беременных и его акушерских и перинатальных осложнениях.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе учреждений здравоохранения г. Гомеля в период с 2017 по 2021 гг. В основную группу вошли 54 пациентки с ВПХ, а 26 женщин, не имевших клинико-лабо-

раторных критериев холестаза, составили группу сравнения.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации, проводилось после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании и одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Для изучения факторов риска материнских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ основную группу мы разделили на подгруппы. Для уточнения роли синтетической функции фетоплацентарного комплекса в развитии ПР при ВПХ в основной группе была выделена подгруппа 1 (n=37), в которую вошли женщины с диагнозом ВПХ, установленным в сроке менее 259 дней. Среди пациенток подгруппы 1 у 4 (10,8%) женщин беременность завершилась преждевременно (подгруппа 1А), а у 33 беременных – родами в срок (подгруппа 1В). Также вся основная группа была разделена на подгруппы в зависимости от наличия мекония в околоплодных водах (МООВ – подгруппа 2А (n=8) и со светлыми околоплодными водами – подгруппа 2В (n=46)) и развития дыхательных расстройств у новорожденных (РДС у детей – подгруппа 3А (n=11) и без дыхательных расстройств у новорожденных – подгруппа 3В (n=43)).

Всем беременным на базе УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»», согласно инструкции по применению «Метод комбинированного пренатального скрининга на ранних сроках беременности для диагностики врожденных пороков развития и хромосомных болезней плода и прогнозирования поздних метаболических и сосудистых осложнений беременности», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 201-1213 от 06.03.2014), проводился пренатальный скрининг первого триместра беременности. Для стандартизации и исключения возможных отклонений были изучены не абсолютные значения уровней белков и гормонов, а их относительные величины, представляющие собой степень отклонения биохимического маркера от медианы для соответствующего срока беременности и скорректированные с учетом влияющих факторов (скорректированное значение МоМ). Это позволило исключить влияние на значение показателя ряда факторов: веса женщины, расы, курения, ЭКО, наличия сахарного диабета.

В момент включения пациенток в исследования на сроках 260 (238;274) дней в основной группе и 272 (269;274) дня в группе сравнения методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием фотометра вертикального типа, при длине волны 450 нм, определяли уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Концентрацию прогестерона и эстрадиола определяли с помощью тест-систем «Прогестерон-ИФА» и «Эстрадиол-ИФА» (ООО Хема, Россия) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica 13.2» и «MedCalc 10.2.0.0», с помощью анализа медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Анализ связи между количественными параметрами осуществляли с использованием теста ранговой корреляции Спирмана (r_s). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с определением порогового значения и прогностической эффективности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По возрасту, паритету беременности и родов, особенностям репродуктивного анамнеза женщины в группах и подгруппах исследования значимо не различались.

Нами были оценены показатели биохимического пренатального скрининга в первом триместре беременности у женщин основной группы и группы сравнения. Средние уровни PAPP-A, ХГЧ и PIGF у женщин с ВПХ составили 1,11 (0,83;1,35), 1,02 (0,67;1,31) и 0,86 (0,54;1,03) МоМ и не отличались от показателей у беременных без ВПХ – 1,01 (0,75;1,28), 1,37 (0,82;1,63) и 0,76 (0,65;1,07) МоМ соответственно ($P(U)_{PAPP-A} = 0,329$; $P(U)_{ХГЧ} = 0,095$ и $P(U)_{PIGF} = 0,716$).

Показатель PAPP-A в первом триместре беременности среди женщин, у которых до 259 дня гестации развился ВПХ и имело место преждевременное родоразрешение, был значимо ниже, чем у пациентов с ВПХ и срочными родами: 0,79 (0,71;0,82) МоМ у женщин подгруппы 1А против 1,15 (1,03;1,38) МоМ у пациентов подгруппы 1В ($P(U) = 0,017$). Для уточнения прогностической значимости уровня PAPP-A для женщин

с ВПХ в развитии ПР мы определили его пороговое значение. При значении PAPP-A в крови у пациенток с ВПХ менее или равно 0,83 МоМ с чувствительностью 100,0% и специфичностью 84,8% возможно прогнозировать наступления ПР ($AUC = 0,867$; 95% CI 0,715–0,956; $p = 0,0001$).

ПР у женщин с ВПХ коррелировали с более низким уровнем ХГЧ в первом триместре беременности ($r_s = -0,371$, 95 % CI -0,620–0,053; $p = 0,026$). Значение ХГЧ равно и менее 0,51 МоМ с чувствительностью 75,0% и специфичностью 90,9% позволяло прогнозировать ПР у женщин с ВПХ ($AUC = 0,845$; 95% CI 0,688–0,942; $p = 0,0001$).

Женщины с ВПХ и преждевременными или срочными родами не имели существенных отличий по уровню PIGF в первом триместре беременности: 0,76 (0,60;0,79) МоМ в подгруппе 1А и 0,87 (0,54;1,10) МоМ в подгруппе 1В ($P(U) = 0,304$).

Средние уровни PAPP-A, ХГЧ и PIGF у женщин с ВПХ и наличием дыхательных расстройств у их новорожденных составили 1,35 (0,97;1,50), 1,31 (0,75;1,54) и 0,73 (0,47;1,12) МоМ и не отличались от значений у беременных с ВПХ, но без дыхательных расстройств у рожденных ими детей – 1,12 (0,86;1,31), 1,03 (0,71;1,29) и 0,86 (0,62;1,02) МоМ, соответственно ($P(U)_{PAPP-A} = 0,230$; $P(U)_{ХГЧ} = 0,289$ и $P(U)_{PIGF} = 0,278$).

Для исключения влияния на изменения показателей биохимического пренатального скрининга первого триместра беременности патогенетических механизмов, приводящих к развитию преждевременных родов, в подгруппе 2 уровни PAPP-A и ХГЧ изучались среди женщин со срочными родами ($n = 50$). У 7 женщин в подгруппе 2 роды осложнились выходом мекония в амниотическую жидкость (подгруппа 2А₁), а 43 женщины имели светлые околоплодные воды (подгруппа 2В₁).

Мы установили, что у пациенток с ВПХ и МООВ уровни PAPP-A в первом триместре беременности значимо превышали его значения у женщин с ВПХ и светлыми околоплодными водами: 1,39 (1,2;1,53) МоМ в подгруппе 2А₁ против 1,1 (0,87;1,33) МоМ в подгруппе 2В₁ ($P(U) = 0,035$). Для оптимизации прогнозирования МООВ при ВПХ на основании определения уровня PAPP-A в первом триместре мы определили его пороговое значение, которое позволяет прогнозировать МООВ с чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,4% (уровень PAPP-A > 1,35 МоМ, $AUC = 0,751$; 95% CI 0,608–0,862; $p = 0,025$).

Пациентки с ВПХ независимо от окрашивания околоплодных вод были сопоставимы по уровню ХГЧ в первом триместре беременности. Его концентрация составила 0,71 (0,62;1,07) МоМ у женщин в подгруппе 2A₁ и 1,12 (0,77;1,32) МоМ в подгруппе 2B₁ (P(U)=0,135).

Интересен тот факт, что у женщин с внутрипеченочным холестазом МООВ коррелировало с более низкими показателями PlGF в первом триместре беременности ($r_s = -0,398$, 95% CI -0,602—0,146; $p = 0,004$). При этом значение PlGF $\leq 0,60$ МоМ в первом триместре беременности для женщин, у которых в последующем развился ВПХ, позволяет прогнозировать развитие МООВ (Se=87,5%, Sp=80,4%; AUC=0,823; 95% CI 0,695—0,914; $p = 0,0001$).

Для уточнения значения гормонпродуцирующей функции плаценты в патогенезе ВПХ и его осложнений мы определили уровни эстрадиола и прогестерона в группах исследования.

У женщин с ВПХ концентрация эстрадиола в сыворотке крови не отличалась от уровня эстрадиола у женщин без ВПХ и составила 22,50 (18,80;26,35) нмоль/л против 22,25 (19,80;24,40) нмоль/л соответственно (P(U)=0,707). Также были сопоставимы по концентрации эстрадиола подгруппы 1A и 1B: 15,90 (8,70;21,05) нмоль/л у женщин с ВПХ и ПР и 19,80 (14,10;23,50) нмоль/л у пациенток с ВПХ и срочными родами (P(U)=0,356).

При изучении особенностей гормонального фона у беременных с ВПХ в зависимости от окраски околоплодных вод мы установили, что МООВ коррелировало с более высокими концентрациями эстрадиола в крови ($r_s = 0,333$, 95% CI 0,077—0,548; $p = 0,014$). При этом концентрация эстрадиола в сыворотке крови женщин с ВПХ более 27,9 нмоль/л позволяла прогнозировать МООВ (Se=62,5%, Sp=95,8%; AUC=0,775; 95% CI 0,643—0,875; $p = 0,007$).

Пациентки с ВПХ и дыхательными расстройствами у новорожденных по уровням эстрадиола не отличались от женщин с ВПХ без РДС у их детей: 22,25 (17,40;25,40) нмоль/л в подгруппе 3A и 22,85 (18,80;26,35) нмоль/л в подгруппе 3B (P(U)=0,757).

Концентрация прогестерона у пациенток с ВПХ составила 1809 (1743;1874) нмоль/л и значимо превышала уровень прогестерона в группе сравнения 1630 (1512;1748) нмоль/л (P(U)<0,0001).

Уровень прогестерона у женщин с ВПХ при условии преждевременного родоразрешения был значимо ниже концентрации прогестерона при

срочных родах: 1680 (1583;1751) нмоль/л против 1807 (1744;1867) нмоль/л (P(U)=0,009). Уточнив прогностическую значимость уровня прогестерона в развитии ПР, мы установили, что концентрация прогестерона в сыворотке крови 1760 нмоль/л и менее со 100,0% чувствительностью и 68,6% специфичностью позволяла прогнозировать ПР у женщин с ВПХ (AUC=0,846; 95% CI 0,696—0,941; $p = 0,0001$).

Концентрация прогестерона в крови женщин с ВПХ и МООВ составила 1840,2 (1777,8;1882,7) нмоль/л и соответствовала уровню прогестерона у женщин со светлыми околоплодными водами - 1793,8 (1732,5;1871,0) нмоль/л (P(U)=0,500).

Уровень прогестерона в крови у женщин подгруппы 3A составил 1742,6 (1691,9;1795,3) нмоль/л и был ниже его концентрации у пациенток подгруппы 3B - 1831,1 (1752,8; 1882,7) нмоль/л (P(U)=0,012), но при этом коррелировал с преждевременным родоразрешением ($r_s = -0,552$, 95% CI -0,837—0,030; $p = 0,047$).

Заключение

ВПХ ассоциирован с более высокими показателями прогестерона в крови (P(U)<0,0001).

В основе развития ПР у женщин с ВПХ лежат первичные плацентарные нарушения (P(U)_{РАРР-А}=0,017, P(U)_{ХГЧ}=0,026, P(U)_{прогестерон}=0,009). Значимыми факторами риска ПР при ВПХ явились: уровень РАРР-А $\leq 0,83$ МоМ (AUC=0,867; $p = 0,0001$) и уровень ХГЧ $\leq 0,51$ МоМ (AUC=0,845; $p = 0,0001$) в крови беременных женщин в конце первого триместра беременности; концентрация прогестерона в сыворотке крови беременных с ВПХ в третьем триместре $\leq 1760,1$ нмоль/л (AUC=0,846; $p = 0,0001$).

МООВ при ВПХ ассоциировано с ишемией плаценты на фоне нарушения вторичной волны инвазии трофобласта (P(U)_{PlGF}=0,004), что приводит к активации компенсаторных гормональных механизмов, улучшающих ее кровоснабжение (P(U)_{эстрадиол}=0,014). Предикторами МООВ при ВПХ выступили: уровень PlGF $\leq 0,60$ МоМ (AUC=0,823; $p = 0,0001$) и значение РАРР-А $> 1,35$ МоМ (AUC=0,751; $p = 0,025$) в первом триместре беременности; концентрация эстрадиола в сыворотке крови беременных с ВПХ в третьем триместре $> 27,9$ нмоль/л (AUC=0,775; $p = 0,007$).

Более низкие концентрации прогестерона в крови (P(U)_{прогестерон}=0,012) у пациенток с ВПХ, при развитии дыхательных расстройств у рожден-

ных ими детей, ассоциированы с преждевременным родоразрешением ($r_s = -0,552$; $p = 0,047$).

Благодарности: Авторы заранее благодарны редакции и рецензентам за проделанную работу и рассчитывают на плодотворное сотрудничество.

Acknowledgements: The authors are grateful in advance to the editors and reviewers for the work done and look forward to fruitful cooperation.

Источники финансирования: Работа выполнена за счет бюджетного финансирования на содержание высших учебных заведений в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных» (№ государственной регистрации 20200378 от 25.03.2020г).

Funding: The work was carried out at the expense of the budget allocation for the maintenance of higher educational institutions within the framework of the research work “To develop and introduce into clinical practice a method for the medical prevention of obstetric, perinatal and infantile complications in intrahepatic cholestasis of pregnant women” (State Registration No. 20200378 dated 03/25/2020).

Литература

1. Успенская, Ю. Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю. Б. Успенская, А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 4. С. 96–101. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-96-101
2. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan [et al.] // World J. Gastroenterol. 2015 Jun. Vol. 21, N 23. P. 7134–7141. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134
3. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета / Т. Г. Траль [и др.] // Сахар. диабет. 2020. Т. 23, № 2. С. 185–191.

References

1. Uspenskaia IuB, Sheptulin AA. Clinic, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in pregnant women. Ros Zhurn. Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2017;27(4):96-101. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-

- doi: 10.14341/DM10228
4. Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome / M. Ojrzanowski [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. 2018 Nov. Vol. 27, N 11. P. 1573–1580.
5. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an “Old” Hormone During Pregnancy / V. Gridelet [et al.] // Front. Immunol. 2020 Mar. Vol. 11. P. 343–349. doi: 10.3389/fimmu.2020.00343
6. Николаева, Ю. А. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного / Ю. А. Николаева, Т. К. Кащеева, В. С. Баранов // Журн. акушерства и жен. болезней. 2012. Т. 61, № 3. С. 94–103.
7. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review / N. E. Simons [et al.] // BJOG. 2021 May. Vol. 128, N 6. P. 964–974. doi: 10.1111/1471-0528.16582
8. Argov-Argaman, N. Progesterone Regulation of Milk Fat Globule Size Is VLDL Dependent / N. Argov-Argaman, C. Raz, Z. Roth // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020 Sep. Vol. 11. P. 596. doi: 10.3389/fendo.2020.00596
9. Chatuphonprasert, W. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta / W. Chatuphonprasert, K. Jarukamjorn, I. Ellinger // Front. Pharmacol. – 2018 Sep. Vol. 9. P. 1027–1032. doi: 10.3389/fphar.2018.01027
10. Hu, X. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation / X. Hu, L. Zhang // Int. J. Mol. Sci. 2021 Aug. Vol. 22, N 16. – P. 8622. doi: 10.3390/ijms22168622
11. Oxvig, C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location / C. Oxvig // J. Cell Commun. Signal. 2015 Jun. Vol. 9, N 2. P. 177–187. doi: 10.1007/s12079-015-0259-9
12. Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia / E. Lecarpentier [et al.] // Hypertension. 2020 Sep. Vol. 76, N 73. P. 875–883.
13. Ключевая функция плаценты в формировании врожденного порока сердца плода / В. И. Цибизова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. 2022. Т. 16, № 1. С. 66–72. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262
14. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 3. С. 13–19.
15. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю. Яковлева [и др.] // Артериал. гипертензия. 2016. Т. 22, № 5. С. 488–494. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494

Поступила 16.05.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

2017-27-4-96-101

2. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2015 Jun;21(23):7134-41. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7134
3. Tral TG, Tolibova GK, Musina EV, Iarmolinskaia MI. Molecular and morphological features of formation of

- chronic placental insufficiency caused by different types of diabetes mellitus. *Sakhar Diabet.* 2020;23(2):185-91. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10228
4. Ojrzanowski M, Figiel Ł, Peruga JZ, Sahni S, Kasprzak JD. Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2018 Nov;27(11):1573-1580. doi: 10.17219/acem/75677
 5. Gridelet V, d'Hauterive SP, Polese B, Foidart J-M, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol.* 2020 Mar;11:343. doi: 10.3389/fimmu.2020.00343
 6. Nikolaeva IuA, Kashcheeva TK, Baranov VS. Significance of marker serum proteins for the prognosis of pregnancy pathology and the condition of the newborn. *Zhurn Akusherstva Zhen Bolezni.* 2012;61(3):94-103. (In Russ.)
 7. Simons NE, Leeuw M, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Oudijk MA, et al. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG.* 2021 May;128(6):964-974. doi: 10.1111/1471-0528.16582
 8. Argov-Argaman N, Raz C, Roth Z. Progesterone Regulation of Milk Fat Globule Size Is VLDL Dependent. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Sep;11:596. doi: 10.3389/fendo.2020.00596
 9. Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K, Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. *Front Pharmacol.* 2018 Sep;9:1027. doi: 10.3389/fphar.2018.01027
 10. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug;22(16):8622. doi: 10.3390/ijms22168622
 11. Oxvig C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *J Cell Commun Signal.* 2015 Jun;9(2):177-87. doi: 10.1007/s12079-015-0259-9
 12. Lecarpentier E, Zsengellér ZK, Salahuddin S, Covarrubias AE, Lo A, Haddad B, et al. Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension.* 2020 Sep;76(3):875-883. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338
 13. Teibizova VI, Pervunina TM, Artemenko VA, Bitcadze VO, Gotciridze KE, Averkina II, i dr. Key placental function in the formation of fetal congenital heart disease. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya.* 2022;16(1):66-72. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.262
 14. Makarov OV, Volkova EV, Lysiuk Elu, Kopylova IuV. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. *Akusherstvo Ginekologiya Reproduktsiya.* 2013;7(3):13-9. (In Russ.)
 15. Iakovleva NIu, Khazova EL, Vasileva Elu, Zazerskaia IE. Correlation of angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Arterial Gipertenziya.* 2016;22(5):488-494. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494

Submitted 16.05.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

Я.И. Бик-Мухаметова – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

E-mail: yaninaBM@rambler.ru – Бик-Мухаметова Янина Игоревна;

Т.Н. Захаренкова – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКИП, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>;

Н.М. Голубых – научный сотрудник НИЛ, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>;

И.И. Агеева – зав. клинико-диагностической лабораторией, Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья».

Information about authors:

Ya.I. Bik-Mukhametova – lecturer of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

E-mail: yaninaBM@rambler.ru – Yanina I. Bik-Mukhametova;

T.N. Zakharenkova – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>;

N.M. Golubykh – research officer of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>;

I.I. Ageeva – head of Clinical Diagnostic Laboratory, Gomel Regional Diagnostic Medical Genetic Center with “Marriage and Family” consultation.