Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydə alınmış “Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın aktual məsələləri” jurnalı Azərbaycan Respublikası Prezidenti Yanında Ali Attestasiya Komissiyası Rəyasət Heyətinin 16 May 2014-cü il tarixli (protokol № 07-R) qərarı ilə Tibb elmləri üzrə “Azərbaycan Respublikasının dissertasiyalarının əsas nəticələrinin dərc olunması tövsiyə edilən dövrü elmi nəşrlərin siyahısı”na daxil edilmişdir.

Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri

10 №4/2023

ISSN 2411-3956

protokol № 07-R
10 №04/2023

Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri

Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии

Actual questions of modern gynaecology and perinatology

Təsisçi: Ginekologiya və Perinatalogiyanın Inkişafına dəstək assosiasiyası

Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində qeydə alınmışdır
(qeydiyyat nömrəsi: 3802)

Baş redaktor:
Qurbanova Cəmilə

Editor in-Chief:
Gurbanova Jamila

Baş redaktor müavini:
Əmirova Aynurə

Associate Editor-in Chief:
Amirova Aynura

Elmi-redaktor:
Əlizadə Səmayə

Scientific Editor:
Alizadeh Samaya

Redaksiya Şurası:
Hüseynova Səadət (Azərbaycan)
Mahalov İslam (Azərbaycan)
Əliyev Şəmistan (Azərbaycan)
Nəsirov Teymur (ABŞ)
İsrafilbəyli Fidan (UK)
Lokşin Vyaçeslav Notanoviç (Qazaxıstan)
Rzaquliyeva Leyla (Azərbaycan)
Qurbanova Fərəh (Azərbaycan)
Shindler Adolt (ABŞ)
Ateş Karateke (Türkiyə)
Ahmet Namazov (İsrail)
Revar Boçorişvili (Fransa)
Piriyev Elvin (Almaniya)
Asatiani Tengiz (Gürcüstan)
Fatkullin İldar Faridoviç (Rusiya)
Mostovoy Aleksey (Rusiya)
Zanko Sergey (Belorusiya)
Brexman Grigory (İsrail)
Kira Ergeniy (Rusiya)

Editorial Board:
Huseynova Saadat (Azerbaijan)
Mahalov Islam (Azerbaijan)
Aliyev Shamistan (Azerbaijan)
Nasirov Teymur (USA)
İsrafilbayli Fidan (UK)
Lokshin Vyacheslav Notanovich (Kasachstan)
Rzaquliyeva Leyla (Azerbaijan)
Gurbanova Farah (Azerbaijan)
Shindler Adolt (USA)
Atesh Karateke (Turkey)
Ahmet Namazov (İsrail)
Revar Bochorishvili (France)
Piriyev Elvin (Germany)
Asatiani Tengiz (Georgia)
Fatkullin İldar Faridoviç (Russia)
Mostovoy Aleksey (Russia)
Zanko Sergey (Belorussia)
Brexman Grigoriy (İsrail)
Kira Evgeniy (Russia)

Ünvan: Bakı şəhəri, B. Ağayev küç., 118, AZ1065
tel.: +99412 50 09 51

Address: AZ1065, Baku, B. Akhayev str. 118,
phone: +99412 510 09 52



Redaktordan:

Hörmətli "Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın Aktual Məsələləri" jurnalının oxucuları! Artıq jurnalımızın 2023-cü ilin dördüncü buraxılışı işıq üzü görür. Bu ilin hər buraxılışı ümummilli lider, ulu öndər Heydər Əliyevin və Azərbaycanın görkəmli elm xadimi, tibb elmləri doktoru, professor, Azərbaycan Elmlər Akademiyasının həqiqi üzvü Zərifə Əziz qızı Əliyevanın anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunur. Nəşr olunduğu illər ərzində biz oxuculara bir-birindən maraqlı icmal və orijinal məqalələr, elmi-tədqiqat işlərinin nəticələrini təqdim etmişik. Əvvəlki nömrələrdə yerli müəlliflərlə yanaşı Rusiya, Türkiyə, Ukraynadan olan kolleqalarımızın elmi işlərinin nəticələrini, "Ginekologiya və Perinatologiyanın İnkişafına Dəstək" assosiasiyasının keçirdiyi beynəlxalq konfrans materiallarını da jurnalımızda çap etmişik. Jurnalın hazırkı buraxılşında Respublikamızda olan müxtəlif elmi-tədqiqat mərkəzlərinin təqdim etdiyi məqalələri dərc etməyi məqsədəuyğun bildik. Ümid edirik ki, bundan sonra da jurnala daxil edilən məqalələr oxucuların marağına səbəb olacaq və nəşrlərimiz geniş oxucu kütləsi qazanacaq.

"Müasir Ginekologiya və Perinatologiyanın Aktual Məsələləri" jurnalı bütün oxuculara öz elmi və praktik fəaliyyətində uğurlar və müvəffəqiyyətlər arzulayır.

Baş redaktor
Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun direktoru, "Ginekologiya və Perinatologiyanın İnkişafına Dəstək" İctimai birliyinin rəhbəri

Professor, tibb elmləri doktoru
Qurbanova Cəmilə Fazil qızı

Mündəricat:

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА В СОВРЕМЕННОЙ АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ (литературный обзор)
Дж.Ф. Курбанова, А.А. Гасымова, А.Ф. Амирова, С.Ф. Али-заде, А.К. Курбанов 9

UŞAQLIĞIN ANADANGƏLMƏ İNKİŞAF QÜSURLARININ VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞUŞLARDA ROLU
C.F. Qurbanova, A.F. Əmirova, N.A. Şahbazova, A.E. Hüseynova, E.Ş. Səlimova 18

FEATURES OF CELLULAR IMMUNITY IN NEWBORN INFANTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION
J.F. Gurbanova, S.F. Ali-zade, A.S. Akperova, D.T. Dadashova, X.F. Aliyeva 28

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Н.М. Камилова, Г.С. Мамедова 34

VAXTINDAN QABAQ DOĞUŞ TƏHLÜKƏSİ DİAQNOZU İLƏ HOSPİTALİZASİYA OLUNAN HAMİLƏLƏRDƏ KLİNİK-ANAMNESTİK RİSK FAKTORLARIN TEZLİYİ
N.A. Şahbazova, R.M. Məmmədova, N.S. Səmədova, T. Kərimova, L.R. Süleymanova 43

AZƏRBAYCANDA NEONATAL SKRİNİNQİN TƏTBİQİ
K.Z. Nəbiyeva, E.C. Bağırova, S.T. Əliyeva, V.Ə. Hüseynova 48

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ГЕНОМНЫЙ СКРИНИНГ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ
К.А. Мустафаева, Е.Е. Смирнова 51

Məqalələrin tərtibat qaydaları (əsas müddəalar)

1. Jurnalda yalnız indiyədək əvvəllər digər nəşrlərdə çap olunmamış məqalələr çap olunur. Redaksiyaya digər nəşrlərə istiqamətləndirilmiş işlərin göndərilməsinə icazə verilmir.

2. I səhifənin tərtibatı:

- məqalənin adı;
- müəllifi n (müəllifl ərin) adı, atasının adı və soyadı;
- Tabe olduğu qurumla birlikdə (Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi və s.) işin yerinə yetirildiyi müəssisənin (müəssisələrin) adı, daha sonra müəssisənin yerləşdiyi ölkənin, şəhərin adı;
- müəllifi n soyadı və müəssisənin adı ilə yanaşı, yuxarıda müəllifl ərdən hər birinin işlədiyi müəssisənin adı göstərilməlidir.
- redaksiya üçün məlumatlar: bütün müəllifl ərin adı, soyadı, ata adı (tam şəkildə), elmi dərəcəsi, müəssisədə/ müəssisələrdə tutduğu vəzifə, indekslə birlikdə iş yerinin ünvanı, iş telefonu və elektron poçt ünvanları göstərilməlidir. İxtisarlara yol verilməməlidir.

3. Məqalənin adı qısa və informativ xarakterli olmalıdır. Məqalənin başlığında ixtisarların, həmçinin dərman preparatlarının ticari (kommersiya) adlarının, bioloji fəal əlavələrin, ərzaqların, qulluq vasitələrinin, tibbi ləvazimatların, diaqnostik qurğuların, diaqnostik testlərin və s. adlarının daxil edilməsinə icazə verilmir.

4. "Təcrübə həkiminə kömək" bölməsində orijinal məqalələrin, ədəbiyyat xülasələrinin və məqalələrin həcmi 10, təcrübə qeydləri və rəylər 4 səhifədən artıq olmamalıdır. Məqalədəki rəsmlərin və ya cədvəllərin sayı 3-dən artıq olmamalıdır. Redaksiya məqalələri ixtisar və redaktə etmək hüququnu özündə saxlayır.

Rules for submitting articles (Main regulations)

1. The magazine publishes articles that have never been issued in any kind of publications before. Editorial office doesn't accept articles which are already submitted to other publications.

2. Layout of 1st page:

- An article title;
- Author's (authors') first name, father's name and last name;
- Name of an enterprise(s) where task took place, as well as name of institution it belongs to (such as: The Ministry of Health of Azerbaijan Republic, ENTERPRISE's NAME), place of enterprise (including country and city);
- Besides author's last name and name of an enterprise, write down the name of enterprises where each author works
- Information for editorial office: authors' name, last name and father's name (full name), academic degree, academic rank, position at enterprise(s), full address (including postal code) of work station and e-mail addresses. Shortening is prohibited.

3. Article's title should be short and informative. It's not allowed to include any shortening, abbreviations, commercial names of medicine, name of biologically active food supplements, food, care products, medical equipment, diagnostic equipment, diagnostic tests and etc.

4. Original articles, bibliography summaries and articles in "To help the practitioner" section shouldn't be more than 10 pages. As well as practice notes and reviews shouldn't exceed 4 pages. In total an article shouldn't contain more than 3 images and/or graphs. Editorial office holds the right to shorten and edit articles.

Правила оформления статей (основные положения)

1. Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

2. Оформление первой страницы:

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности (Министерство здравоохранения Азербайджанской республики и т.д.), затем указываются город, где расположено учреждение и страна;
- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов
- сведения для редакции: указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/ учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

3. Название статьи должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.д.

5. Orijinal məqalələr bu bölmələrə malik olmalıdırlar: müxtəsər giriş, tədqiqatın məqsədi, material və metod, nəticələr və müzakirələr, nəticə. Mətndə bütün bölmələr tünd şriftlə fərqləndirilməlidir.

6. Məqalə müəllif tərəfi ndən diqqətlə yoxlanılmalıdır. Riyazi formullarda bütün elementlərin dəqiq yerləşdirilməsi zəruridir: latın və yunan hərfl əri, sətirüstü və sətiraltı indekslər, hərflərin və rəqəmlərin yazılışına bənzər qeyd və sətri hərflər.

7. Cədvəllər ümumiləşdirilmiş və statistik baxımından işlənilmiş məlumatları əks etdirməlidir. Ölçü vahidləri ÖS-də (Ölçü Sistemində) təqdim edilmişdir. Hər bir cədvəlin öz nömrəsi və başlığı olmalıdır.

8. Məqalə mətnindəki biblioqrafik iqtibaslar kvadratşəkilli mörtərizələrdə müəllifi n sitatlarına müvafiq şəkildə (əlifb a üzrə deyil), həmçinin məqalədən əvvəl verilmiş ədəbiyyat siyahısına tam uyğun formada düzülür. Orijinal məqalələrdə müraciət olunan məqalələrin sayı 30-dan, ədəbiyyat xülasələrində 60-dan çox olmamalıdır. Mühazirələrdə və digər materiallarda 15-ə qədər olmalıdır. Müəllif ədəbiyyat siyahısında verilmiş məlumatların dəqiqliyinə görə məsuliyyət daşıyır.

9. İllüstrasiya materialı mətn üzrə və ayrıca faylda verilir. Fotolar və slaydlar TIFF, JPG formatında (yüksək keyfiyyətli) təqdim olunmalıdır. Fotoşəklin ölçüsü 1500x1500 pikseldən az olmamalıdır. Word proqaramında fotoşəkillər qəbul olunmur! Qrafik materiallar (sxemlər, diaqramlar, qrafiklər) Excel proqramında təqdim olunmalıdır. Şəklə ümümi ad verilir, sonra isə bütün hərfi və rəqəmsal mənalar izah olunur. Mikrofotoşəkillərə verilən adlarda rənglənmə və böyüdülmə metodunun göstərilməsi zəruridir.

5. Original articles should have these sections: brief introduction, purpose of research, material and method, results and discussions, conclusion. All sections should be diff erentiated by bold fonts.

6. Article should be well examined by author. In mathematical formulas all the elements have to be placed correctly: Latin and Greek lett ers, subscript and superscript indexes, uppercase and lowercase lett ers, similar writings of lett ers and numbers.

7. Graphs should show generalized and statistical information. Measurement units are given according to International System of Units (SI). Each graph should have its' own number and caption.

8. In an article bibliographic citations should be writt en in brackets, be ordered according to author's citations' order (not in alphabetic order) and be exactly same as the list of bibliography which author submits in advance to submitt ing an article. Cited sources should not be more than 30 in original articles, 60 in bibliographic summaries, 15 in lectures and in other texts. Author is responsible for accuracy of information in a list of bibliography.

9. Illustrations should be categorized according to each article and be submitt ed in separate file. Pictures and slide shows should be submitt ed in TIFF or JPEG format with highresolution. Size of a picture should be no less than 1500 pixels by 1500 pixels. Pictures are not accepted in a word file, but graphs (schemes, diagrams, graphs) should be submitt ed in an excel fi le. Picture should get a general name fi rst, then literal or other meanings of a picture have to be explained. In microphotographs' captions, coloring and zoom methods have to be written.

4. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 10 стр., заметок из практики и рецензий – 4. В статье должно быть не более 3рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

5. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель исследования, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы. Все разделы должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

6. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.

7. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Единицы измерения даются в системе СИ. Каждая таблица должа иметь номер и заголовок.

8. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором (не по алфавиту) в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах- до 15. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.

9. Иллюстративный материал прилагается по тексту и отдельным файлом. Фотографии и слайды должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (высокого качества). Размер снимка не менее 1500x1500

10. Məqalə mətninin tərtibatına dair tələblər: Vərəq formatı – A4, şrift Times New Roman, keqlem 12, sətirlərarası interval - 1,5. Redaksiyaya göndərilən sənədin formatı “doc” və ya “docx”. Məqalələrin formatı: orijinallar üçün 10-dən artıq olmamaqla, 15- ədəbiyyat xülasəsi üçün, 11- mühazirələr üçün, 7- kliniki müşahidə üçün.

11. Dərman preparatlarının təsviri zamanı onlar haqqında ilk dəfə bəhs olunarkən fəal substansiyalar göstərilməlidir (beynəlxalq qeyri-patent adı – BQPA), kommersiya adı, istehsalçı şirkət, istehsalçı ölkə; bütün adlar və dozalar diqqətlə yoxlanılmalıdır.

12. Jurnaldakı məqalədən sitat verərkən– müəllifl ərin soyadı, adı, atasının adı (əgər müəllifl ərin sayı 6 və ya daha çoxdursa, bu halda ilk beş müəllifi n adı qeyd olunmalıdır və daha sonar Azərbaycan dilində olan mətnlərdə “və b.”, rus dilində olan mətnlərdə “и др.”, ingilis dilində olan mətnlərdə “et al.” yazılmalıdır), məqalənin tam adı, jurnalın qısaldılmış adı (ixtisarlar Medline üslubuna uyğun olmalıdır), ili, cildi, sayı, səhifələri (ilk və son) göstərilməlidir. Kitabdan (kitablar, monoqrafi yalar, konfrans materialları və s.) sitat göstərərkən – müəlliflərin soyadı, adı, atasının adı, kitabın tam adı, ölkəsi, nəşriyyatı və nəşr ili tam şəkildə göstərilməlidir.

13. Hər bir məqaləyə açar sözlərlə birlikdə xülasə də əlavə edilir. Xülasə məqalənin bölmələrinin məzmununu müxtəsər şəkildə əks etdirməlidir (tədqiqatın məqsədi, tədqiqatın materialı və metodları, nəticə). Xülasənin həcmi 600-1000 çap işarəsi olmalıdır.

14. Müəllif mütləq öz məqaləsini imzalamalıdır. Müəllif məqalənin sonunda öz imzasını qoymaqla redaksiyaya onu çap etmək hüququ verir, onun orijinallığını təmin edir və təsdiq edir ki, nə məqalənin üzü,

10. Text layout of an article: Page size – A4, font – Times New Roman, font size – 12, line and paragraph spacing – 1.5. Files sent to editorial offi ceshould be in .doc or .docx fi le format. Size of article: for original articles

– not more than 10 pages, for bibliographic summaries – not more than 15 pages, for lectures

– not more than 11 pages, for clinical observations – not more than 7 pages.

11. When you describe the medicine for the fi rst time throughout the article you have to mention active substances (International Non-proprietary Name – INN), it’s commercial name, manufacturer’s name, origin of manufacture (country’s name). All the names and dosage should be carefully checked.

12. When citing from magazine article – names, fathers’ name and last name of authors (if there are six or more authors, then names of first five authors should be written fully and the rest should be mentioned as “və b.” for articles in Azerbaijani, “и др.” For articles in Russian and “et al.” for articles in English), full name of an article, shortened name of magazine (abbreviations should be according to Medline format), issued year, volume number, issue number, pages (fi rst and last) should be well noted.

When quoting from book (books, monographs, materials for conference and etc.) text – last name, first name, father’s name of authors, full name the book, year of publishing, country and publication house it’s published in should be clearly stated.

13. Along with keywords article should also have a summary. Sections should be briefly included in summary (purpose of research, material and methods of research, result). Summary should be between 600 and 1000 characters.

14. Author has to sign at the end of his/her own article. By

пикселей. Фотографии в программе Word не принимаются! Графические материалы (схемы, диаграммы, графики) должны быть представлены в программе Excel. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.

10. Требования к оформлению текста статьи: Формат листа –А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал-1,5. Формат документа в отправке в редакцию- «. doc или ». docx. Объем статей не более 10 страниц – для оригинальной, 15- для обзора литературы, 11- для лекций, 7- для клинического наблюдения.

11. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.
12. При цитировании статьи в журнале – фамилии и инициалы авторов (если авторов шесть и более, то указывают первых пять авторов и ставят «и др.» в русских статьях или « et al.» - в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Medline), год, том, номер, страницы (первая и последняя). При цитировании книжного издания (книги, монографии, материалов конференций и др.) – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания.

13. К каждой статье прилагается резюме с ключевыми словами. Резюме должно отражать краткое содержание разделов статьи (цель исследования, материал и методы

nə ona əlavə edilmiş rəsmlər əvvəl heç bir yerdə çap olunmayıb və heç bir redaksiyaya göndərilməyib.

15. Redaksiya çap olunacaq materialların seçim, redaktə, çapa gedən materialların ixtisar və jurnala uyğunlaşdırılma hüququnu özündə saxlayır.

16. Göndərilən əlyazmalar geri qaytarılmır.

17. Tərtibat qaydalarına müvafiq olmayan məqalələrə baxılmır.

signing article author grants editorial office the right of publishing this article; he/she also assures that this article is original and copy of this article or any images used in this article have never been published or submitted to any publications before.

15. Editorial office holds the right to choose articles for publishing, to edit, to shorten published articles and to reconcile according to the magazine.

16. Submitted manuscripts won't be returned.

17. Articles that don't meet submitting requirements will not be considered.

исследования, результаты исследования, заключение). Объем резюме 600-1000 печатных знаков.

14. Автор обязательно подписывает свою статью. Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

15. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

16. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

17. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

ПРЕДЛЕЖАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА В СОВРЕМЕННОЙ АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ (литературный обзор)

Дж.Ф. Курбанова[1], А.А. Гасымова[1], А.Ф. Амирова[1], С.Ф. Али-заде[1], А.К. Курбанов[2]
[1]Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии,
[2]«Баку Медикал Плаза» частная клиника, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *патологическое расположение плаценты, предлежание плаценты (placenta previa), приращение плаценты (placenta accreta, percreta), послеродовое кровотечение*

Предлежание плаценты (placenta previa) - является одной из серьезных и актуальных проблем современного акушерства. В литературе «placenta previa» рассматривается как аномальное расположение плаценты, которое в 34% случаев во время беременности, в 66% случаях во время родов приводит к возникновению массивных акушерских кровотечений. Необходимо подчеркнуть, что возникновение массивных кровотечений требует принятия радикальных мер, вплоть до тотальной гистерэктомии. Нередко «placenta previa» является основной причиной материнской и перинатальной смертности [1-3].

Jeon H., Min J., Kim D.K., Seo H., Kim S., Kim Y.S. мета-анализе "Women with endometriosis, especially those who conceived with assisted reproductive technology, have increased risk of placenta previa: meta-analyses", исследовали корреляционные связи между эндометриозом и риском развития placenta previa у женщин, особенно при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (АРТ). Авторы проанализировали данные 8 исследований, которые были опубликованы в период с 2004 по 2017 годы. Общее число участников в мета-анализе составило 90144 женщины. Результаты мета-анализа показали, что женщины с эндометриозом имеют увеличенный риск развития placenta previa (отношение шансов (OR) 1,82, 95% доверительный интервал (ДИ 1,45-2,28). Кроме того, при ВРТ более высокий риск развития placenta previa по сравнению с теми, кто забеременел естественным путем (OR 1,43, 95% ДИ 1,09-1,87) [1].

В статье: " The risk of adverse maternal outcomes in cases of placenta praevia in an Australian population between 2007 and 2017" авторов Balachandar K., Melov S.J., Nayyar R. (2020) был проведен ретроспективный когортный анализ случаев placenta previa в Австралии за период с 2007 по 2017 гг. [2]. Всего было проанализировано 6785 случаев пациенток с placenta previa, из которых у 34% была диагностирована тяжелая форма заболевания, а у 7% - сопутствующие геморрагические осложнения. Было показано, что пациентки с placenta previa имели повышенный риск развития осложнений во время беременности, таких как преждевременные роды, геморрагический шок, что требовало необходимость проведения гемотрансфузий. Также у этих женщин был зарегистрирован высокий риск частоты встречаемости осложнений в послеродовом периоде, внутриутробная асфиксия плода, инфекции, необходимость введения кровоостанавливающих препаратов. Было выявлено, что риск развития вышеуказанных осложнений прогрессирует с увеличением степени тяжести placenta previa. Авторы подчеркивают необходимость проведения ранней диагностики и эффективного лечения пациенток с placenta previa для снижения риска возникновения осложнений во время и после беременности [2].

Bhide A., Sebire N., Abuhamad A., Acharya G. et.al. (2017) в журнале "Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology" была опубликована статья "Morbidly adherent placenta: the need for standardization", где авторы обсуждают проблему патологического прикрепления плаценты и необходимость стандартизации ее диагностики и лечения [3]. Патологическое прикрепление плаценты (ППП) - это состояние, при котором плацента плотно приросла к стенке матки и может привести к серьезным осложнениям во время родов. Однако, диагностика ППП может быть сложной, а подходы к ее лечению различны и не всегда эффективны. Авторы статьи обсуждают необходимость стандартизации диагностики ППП, включая использование различных методов

изображения, таких как ультразвук и магнитно-резонансная томография (МРТ), а также установление критериев для диагностики ППП. Они также обсуждают эффективность различных методов лечения ППП, включая консервативный подход, хирургическое удаление плаценты и использование техники "stepwise" с постепенным удалением плаценты. В заключении, авторы статьи подчеркивают необходимость стандартизации диагностики и лечения ППП, чтобы улучшить результаты для матери и ребенка, а также уменьшить риск возникновения осложнений. Они призывают к совместным усилиям между клиницистами, исследователями и общественными организациями для разработки единого подхода к диагностике и лечению ППП [3].

Bluth A., Schindelhauer A., Nitzsche K., Wimberger P. et. al. в статье с названием "Placenta accreta spectrum disorders-experience of management in a German tertiary perinatal centre" была опубликована в журнале "J. Arch. Gynecol. Obstet." в июне 2021 года [4], описывают опыт ведения случаев приращения плаценты в одном из немецких перинатальных центров 3-го уровня. Авторы рассмотрели медицинские данные 54 пациентов с диагнозом приращения плаценты, которые получили лечение в центре. Они описали различные методы лечения, которые были использованы для ведения этих состояний, включая консервативную терапию, хирургическое удаление плаценты и трансфузии крови. Результаты показали, что эффективность лечения зависит от тяжести заболевания. Авторы заключили, что ведение случаев приращения плаценты является сложным и требует мультидисциплинарного подхода, а также необходимости наличия достаточного количества ресурсов [4]. Авторы Morfaw F., Fundoh M., Bartoszko J., Mbuagbaw L. в 2018 году опубликовали статью "Using tocolysis in pregnant women with symptomatic placenta praevia does not significantly improve prenatal, perinatal, neonatal and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis" в журнале "J. Systematic Reviews" [5]. В статье авторы провели систематический обзор и мета-анализ исследований, связанных с использованием токолитиков у беременных женщин с симптоматическим предлежанием плаценты (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials). Они оценили эффективность токолитической терапии в снижении риска осложнений для матери и ребенка. Результаты мета-анализа показали, что использование токолитиков у беременных женщин с симптоматическим предлежанием плаценты не приводит к значимому улучшению результатов пренатального, перинатального, неонатального и материнского здоровья. Однако, ограниченное количество исследований и различия в методиках исследований могут повлиять на достоверность результатов [5].

Статья "Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta" авторов Silver R.M. и Barbour K.D. представляет собой обзорную статью, опубликованной в журнале "Obstetrics and Gynecology Clinics of North America" в 2015 году. Авторы обсуждают три различные формы приращения плаценты: accreta, increta и percreta. А также риски и осложнения, связанные с каждой формой плацентарного приращения, включая повышенный риск акушерских кровотечений, удаления матки, инфицирования и преждевременных родов. В статье представлены рекомендации по диагностике и ведению приращения плаценты, включая роль ультразвука, МРТ и инфузии препарата окситоцин для уменьшения кровотечения во время операции. В заключении, авторы подчеркивают необходимость более эффективного диагностирования и управления случаев приращения плаценты, с целью уменьшения рисков возникновения осложнений и сохранения здоровья матери и младенца [6].

Marcellin L., Delorme P., Pierre M.B. et. al. в статье "Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accrete" (2018) исследовали различия в частоте и тяжести осложнений у женщин с диагнозом приращения плаценты сравнением placenta accreta и percreta (2003-2017 гг.). Исследование проведено на основе ретроспективного анализа данных 156 женщин, у которых был подтвержден диагноз приращения плаценты. У 105 женщин была диагностирована placenta accreta, а у 51 - placenta percreta. Авторы обнаружили, что женщины с placenta percreta имели более высокий риск тяжелых осложнений, таких как кровотечение, инфицирование, разрыв матки, воспаление тканей и трансфузия крови. Кроме того, женщины с placenta percreta имели длительную продолжительность госпитализации и частоту повторных операций, чем женщины с placenta accreta. Таким образом, placenta percreta связана с более частой тяжелой материнской заболеваемостью, чем

placenta accreta. В заключении, авторы подчеркивают важность своих результатов для разработки более эффективных стратегий диагностики и управления случаев приращения плаценты, особенно при наличии placenta percreta [7].

Haunschild C., Yeaton-Massey A., Lyell D.J. в статье "Antenatal Management of Placenta Accreta" рассматривают вопросы антенатального ведения приращения плаценты, включая методы диагностики, оценки риска и подходы к управлению с этим состоянием у беременных женщин, то есть предлагается антенатальное ведение при placenta accreta. Авторы отмечают, что несмотря на увеличение частоты приращения плаценты сегодня, встречающееся от 1 из 533 до 1 из 272 родов, высококачественные данные отсутствуют по многим аспектам дородового ведения. В статье обсуждаться дородовое ведение и риски, с которыми сталкиваются женщины с подозрением на приращение плаценты, состояние, которое чаще всего требует потенциально проведение операции Кесарева сечения с последующей гистерэктомией. В заключение, авторы отмечают, что эффективное пренатальное управление приращения плаценты может существенно повысить выживаемость матери и ребенка, а также снизить частоту осложнений после операции [8].

Zhou Chunhua, Zhao Yang, Licorresponding Yongmei в научно-исследовательской работе "Клинический анализ факторов, влияющих на развитие предлежания плаценты (ПП) и перинатальные исходы у первородящих беременных", изучили факторы, влияющие на развитие placenta previa и перинатальных исходов у первородящих женщин [9]. В исследование было включено 112 первородящих женщины с диагнозом placenta previa. В результате исследования были проанализированы: перинатальные исходы, такие как проведение гемостатического лечения (баллонная компрессия матки, перевязка артерий и наложение шва Б-Линча), показатели, связанные с послеродовым периодом у матери (объем послеродового кровотечения, частота послеродовых кровотечений, частота переливания крови, объем переливания крови и продолжительность госпитализации) и состояние новорожденного (вес при рождении, оценка по шкале Апгар через 1 и 5 минут после рождения). Кроме того, авторы выявили, что эндометриоз в анамнезе, использование вспомогательных репродуктивных технологий, а также курение или пассивное вдыхание дыма были факторами высокого риска развития ПП у пациенток с первой беременностью, а также доля неблагоприятных исходов для матери и новорожденного была значительно выше в группе ПП. Заключение: Эндометриоз в анамнезе, курение (пассивное курение) и использование вспомогательных репродуктивных технологий являются независимыми факторами риска развития ПП у пациенток с первой беременностью [9].

Carusi D.A., Fox K.A., Lyell D.J., Perlman N.C., Aalipour S., Einerson B.D. et al. в статье "Placenta accreta spectrum without placenta previa" описывают случаи развития приращения плаценты без placenta previa [10]. Согласно данным исследования из 351 родов в 106 (30%) случаях предлежание плаценты отсутствовало при родах. По сравнению с группой с предлежанием, спектр приращения плаценты без предлежания реже выявлялся до родов, пациентки реже получали помощь от многопрофильной команды и реже встречалось placenta increta or percreta. Авторы выявили, что в группе без предлежания чаще проводилась оперативная гистероскопия или экстракорпоральное оплодотворение, и у них была меньшая вероятность предшествующего кесарева сечения по сравнению с группой с предлежанием, хотя у большинства в каждой группе ранее было кесарево сечение. Показатели тяжелой материнской заболеваемости были одинаковыми в обеих группах: 19% (отсутствие предлежания) и 20% (предлежание), даже после учета факторов, искажающих результаты [10].

Park H.S. и Cho H.S. в статье "Управление массивным кровотечением у беременных женщин с предлежанием плаценты" обсуждают проблемы управления кровотечением при placenta previa [11]. В статье описываются основные причины развития кровотечения, в том числе патологические расположение плаценты, такие как низкое расположение, инвазия и предлежание плаценты. Авторы рассматривают различные методы управления кровотечением, включая консервативную терапию, трансфузию крови и хирургические вмешательства, такие как гистерэктомия. Кроме того, авторы обсуждают роль анестезиолога в управлении массивных кровотечений и предлагают рекомендации по оптимальному подходу в сложных ситуациях [11].

Статья Kingdom J.C. и соавторов "Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for

placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020" опубликованная в журнале "American Journal of Obstetrics and Gynecology" в 2020 году рассматривает вопрос о минимизации кровопотерь при кесаревом сечении с гистерэктомией у беременных женщин с placenta increta и placenta percreta. Авторы рассматривают преимущества и недостатки различных подходов и методов хирургического вмешательства при такой патологии. Были проанализированы различные методы минимизации кровопотери при кесаревом сечении с гистерэктомией, включая использование препаратов для переливания крови. В заключении авторы приходят к выводу, что выбор подхода к хирургическому вмешательству должен основываться на опыте и экспертизе опытных хирургов, а также на доступных локальных ресурсах и способностях [12].

Shainker S.A., Coleman B., Timor-Tritsch I.E., Bhide A., Bromley B., Cahill A.G., et al. (2021) представляют специальный отчет по определению маркеров и подходу к ультразвуковому исследованию беременных с риском приращения плаценты [13]. Авторы предлагают определение ультразвуковых маркеров и современных аспектов по подходу к ультразвуковому исследованию при беременностях с риском развития патологии плаценты. Согласно проведенному специальному отчету "Общества материнства и плода", был принят Консенсус по ключевым маркерам, свидетельствующим о риске развития плацентарной патологии, которыми являются: измененная взаимосвязь между плацентой и миометрием матки, утолщенный или неоднородный подслизистый слой, наличие зоны гипоэхогенности между плацентой и стенкой матки, наличие внутриплацентарных лакун и нечеткость границы между плацентой и стенкой матки. Авторы рекомендуют проведение ультразвукового исследования в соответствии с определенным протоколом и с учетом особенностей каждого конкретного случая для определения риска развития спектра предлежания плаценты и разработки соответствующей стратегии управления беременностью [13].

Авторы Takeda S., Takeda J., Makino S. статьи "Cesarean section for placenta previa and placenta previa accreta spectrum" опубликованном в журнале "Surg. J. (NY)" (2020), обсуждают вопросы, связанные с кесаревым сечением при placenta previa, increta и percreta [16]. Авторы приводят обзор литературы по этой теме и анализируют данные, связанные с методами лечения и исходами беременности. В статье рассмотрены различные подходы к кесареву сечению при placenta previa, включая сохранение матки, гистерэктомию и другие методы. Авторы также обсуждают возможные осложнения и рекомендации по управлению рисками. Takeda S., Takeda J., Makino S. подчеркивают необходимость индивидуального подхода к каждому случаю и принятие решений на основе множества факторов, включая степень развития placenta previa, increta и percreta, с учетом анамнеза беременности, состояния матери и плода и других клинических параметров [14].

В исследовании "Maternal risk factors associated with persistent placenta previa" авторы King L.J., Mackeen D.A, Nordberg C., Paglia M.J. описали материнские факторы, которые могут быть связаны с persistent placenta previa, которая характеризуется сохранением предлежания плаценты на протяжении всей беременности [15]. В исследование включили 705 пациенток с placenta previa. Анализ результатов показал, что пациентки, перенесшие кесарево сечение, в семь раз чаще имели предлежание плаценты (отношение шансов 7,0, 95% доверительный интервал 3,7–13,1). Внутриматочное выскабливание или ручное извлечение плаценты в анамнезе увеличивает вероятность предлежания плаценты почти в 3 раза (отношение шансов 2,5, 95% доверительный интервал 1,3-5,0). Авторы указывают, что полученные результаты могут быть полезны для прогнозирования появления persistent placenta previa и планирования лечения для пациенток с данным осложнением беременности [15].

Jansen CH.J.R., Kleinrouweler C.E., van Leeuwen L. в научном труде "Which second trimester placenta previa remains a placenta previa in the third trimester: a prospective cohort study" (2020) описывают результаты исследования, направленного на определение вероятности сохранения диагноза placenta previa в III-ем триместре у беременных, у которых диагностировали placenta previa во II-ом триместре [16]. В исследование были включены беременные женщины, у которых во II-ом триместре беременности на ультразвуковом скрининге выявлена placenta previa. Исследование проводилось в период с 2012 по 2019 годы в госпиталях Нидерланда. Результаты показали, что из 313 женщин, у которых была диагностирована

placenta previa, во II-ом триместре у 37(14%), диагноз остался неизменным и в III-ем триместре. Авторы исследования указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для определения наиболее эффективных методов диагностики и мониторинга состояния беременных с placenta previa во II-ом триместре [16].

Авторы Ueno Y., Kitajima K., Kawakami F., Maeda T., Suenaga Y., Takahashi S. et al. в исследовании "Novel MRI finding for diagnosis of invasive placenta praevia: evaluation of findings for 65 patients using clinical and histopathological correlations", провели оценку нового метода диагностики инвазии при предлежании плаценты с помощью МРТ и его корреляции с клиническими и гистопатологическими данными [17]. В исследовании были включены 65 пациентов с подозрением на инвазию при предлежании плаценты, которым была проведена МРТ и последующая гистопатологическая оценка. Новый метод диагностики основывался на определении наличия признака "выпячивания плаценты во внутренний зев шейки матки " на МРТ-изображении. Исследование показало, что этот метод имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике инвазии предлежания плаценты, а также позволяет предсказать ее клинический и гистопатологический характер. Авторы заключают, что МРТ с использованием нового метода является эффективным инструментом в диагностике инвазии предлежания плаценты [17].

Ma Y. и соавт. в статье "Use of nitroglycerin for parallel transverse uterine cesarean section in patients with pernicious placenta previa and placenta accrete and predicted difficult airway: a case report and review of literature" рассматривает применение нитроглицерина при параллельно-поперечном кесаревом сечении на матке у пациенток с предлежанием плаценты и приращением плаценты и сложной вентиляции легких [18]. Описано использование интраоперационной нитроглицериновой инфузии для релаксации матки и облегчения выполнения операции, которая была выполнена без осложнений и с положительными результатами. В статье приводится также обзор литературы по применению нитроглицерина в подобных случаях [18].

Статья "Uterine torsion in patient with major placenta previa" авторов Wan Adnan W.F., Shamsudin F., Mohamad Zon E. рассматривает случай ротации матки у беременной с полным предлежанием плаценты [19]. Ротация матки является редким осложнением беременности, которое может привести к гипоксии плода, преждевременному родоразрешению и даже материнской смертности. В данной статье представлен клинический случай женщины на 38-ой недели беременности с полным предлежанием плаценты, при которой определена ротация матки. У пациентки была выполнена экстренная лапаротомия и восстановление положения матки. Младенец родился живым и здоровым. Авторы статьи обсуждают риск развития ротации матки у пациенток с placenta previa и предлагают в случаях высокого риска проводить раннюю диагностику, а также в случае его развития – своевременное оперативное вмешательство [19].

Статья Ishibashi H. и др. (2020) описывает использование МРТ для прогнозирования переднего и заднего предлежания плаценты со спектром приращения плаценты, при этом оценивалось использование четырех результатов МРТ: гетерогенные сигналы в плаценте, темные Т2-взвешенные внутриплацентарные полосы, истончение или прерывание миометрия и очаговое выбухание матки. В исследовании были использованы данные 202 беременных женщин с ПП [20]. Прогнозирование заднего предлежания плаценты по спектру приращения плаценты осуществляли с использованием количественной оценки варикозного расширения вен шейки матки, которую определяли как отношение расстояния между минимальным расстоянием от наиболее дорсального варикозного расширения шейки матки (а) до лиственной и амниотической плаценты (б) на сагиттальном изображении. Результаты МРТ для прогнозирования переднего предлежания плаценты со спектром приращения плаценты отличались от показателей при заднем предлежании плаценты. Визуализация варикозного расширения вен шейки матки может быть полезна для прогнозирования заднего предлежания плаценты по спектру приращения плаценты [20].

Статья "Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries" описывает исследование, проведенное в Скандинавских странах, которое направлено на изучение изменений в частоте осложнений беременности, связанных с предлежанием плаценты, после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [21]. Исследование проводилось в

период с 1990 по 2015 годы на основе данных, собранных из различных регистров беременных и новорожденных в Норвегии, Швеции, Финляндии, Дании и Исландии. В результате исследования было обнаружено увеличение частоты различных осложнений беременности, связанных с предлежанием плаценты у женщин, прошедших ВРТ, по сравнению с женщинами, забеременевшими естественным путем. Особенно высоким оказался риск развития преэклампсии и преждевременных родов. Результаты данного исследования могут быть полезны при информировании пациенток о рисках, связанных с ВРТ, и в разработке более эффективных методов профилактики осложнений беременности [21].

В статье "Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accreta spectrum" авторами Sakai Y., Ono M., Iizuka T., Kagami K., Masumoto S., Nakayama M. et al. (2019) исследуется связь между акушерскими осложнениями и трансфером эмбрионов, сопровождающимся циклами гормональной заместительной терапии (ЗГТ) с использованием вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ) [22]. Авторы исследовали данные 118 женщин, у которых проводился трансфер эмбрионов после цикла ЗГТ, и выявили, что такие женщины имеют больший риск развития спектра плацентарной патологий по сравнению с женщинами, которым не проводилась ЗГТ. Авторы заключают, что перенос эмбрионов, связанный с циклами ЗГТ в программе ВРТ, увеличивает спектр приращения плаценты. Авторы рекомендуют соблюдать осторожность и бережное следование протоколам при проведении трансфера эмбрионов у женщин, прошедших циклы ЗГТ [22].

Статья Tsuji M., Shibata E., Askew D.J., Morokuma S., Aiko Y., Senju A. et al. "Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS)" (2019) описывает исследование, проведенное в Японии, цель которого заключалась в изучении связи между концентрацией металлов (кадмий [Cd], свинец [Pb], ртуть [Hg], селен [Se] и марганец [Mn]) в крови и риском возникновения placenta previa и placenta accreta [23]. В исследовании были использованы данные, собранные в рамках Японского исследования окружающей среды и здоровья детей (JECS). Авторы проанализировали данные более 70000 беременных женщин и выявили, что высокие концентрации некоторых металлов в крови (включая свинец, кадмий, марганец и медь) связаны с повышенным риском развития placenta previa и placenta accreta. Однако не было обнаружено значимой корреляционной связи между концентрацией других металлов и риском возникновения вышеуказанных осложнений беременности. У беременных с предлежанием плаценты были более высокие концентрации кадмия (Cd). Однако это исследование носило перекрестный характер и не содержало важной информации, связанной с концентрацией Cd, такой как подробные сведения о привычках курения и источниках потребления Cd. Необходимы эпидемиологические и экспериментальные исследования для проверки связи между воздействием Cd и осложнениями беременности.

Таким образом, авторы считают, что контроль уровня некоторых металлов в крови может помочь снизить риск возникновения placenta previa и placenta accreta у беременных женщин. Однако, требуются дополнительные исследования для подтверждения этой гипотезы и определения оптимальных уровней металлов в крови [23].

Shobeiri F., Jenabi E. провели мета-анализ с целью оценки связи между курением и развитием placenta previa [24]. Авторы проанализировали 10 популяционных исследований, включивших более 2,5 млн женщин и обнаружили, что курение является статистически значимым фактором риска для развития placenta previa. Они выяснили, что риск развития placenta previa у курящих женщин в 1,5-2 раза выше, чем у некурящих. Авторы рекомендуют предоставлять женщинам информацию о вреде курения и его влиянии на риск развития placenta previa [24].

В мета-анализе "Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis" авторов Jauniaux E., Bhide A. была проведена систематическая оценка использования пренатальной ультразвуковой диагностики и результатов лечения placenta previa и accreta после кесарева сечения. Обзор включил 14 когортных исследований, в которых описывались данные 3889 женщин [25]. Показатели сенситивности и специфичности ультразвуковой диагностики для выявления placenta previa и accreta после кесарева сечения составляли 89,8% и 98,6%, соответственно. Авторы не обнаружили данных об ультразвуковом

скрининге приросшей плаценты при плановом ультразвуковом исследовании в середине триместра в неспециализированных ультразвуковых отделениях. Заключение: Планирование индивидуального ведения родов возможно только при точной оценке пренатального риска приращения плаценты у женщин с низкорасположенной плацентой/предлежанием и предшествующим кесаревым сечением в анамнезе. Ультразвук очень чувствителен и специфичен при пренатальной диагностике приращения плаценты, если его выполняют квалифицированные специалисты. Разработка протокола пренатального скрининга в настоящее время имеет важное значение для дальнейшего улучшения результатов этого все более распространенного серьезного акушерского осложнения. Следовательно, пренатальная ультразвуковая диагностика может быть полезна для диагностики placenta previa и accreta после кесарева сечения, однако не исключает риски серьезных осложнений при родах.

Таким образом, вопросы, связанные с особенностями формирования патологической плацентации имеют ряд особенностей, что свидетельствует о дальнейшем изучении данной проблемы.

SUMMARY

Placenta Previa is A Current Problem in Modern Obstetric Practice (literature review)

D.F. Gurbanova[1], A.A. Gasimova[1], A.F. Amirova[1], S.F. Alizade[1], A.K. Kurbanov[2]

[1]Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology

[2]Baku Medical Plaza Private Clinic, Baku, Azerbaijan

Keywords: *placenta previa, placenta previa, placenta accrete, placenta ipercreta, postpartum hemorrhage*

The review article discusses risk factors, modern clinical and diagnostic criteria for placenta previa. Various methods of treatment and surgical management of pregnant women with pathologi-cal placenta previa are shown.

XÜLASƏ

Cift gəlişi - müasir mamalıq təcrübəsində aktual problem (ədəbiyyat icmalı)

D.F. Qurbanova[1], A.A. Qasımova[1], A.F. Əmirova[1], S.F. Əlizadə[1], A.K. Qurbanov[2]

[1]Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,

[2]Bakı Medikal Plaza özəl klinika, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *ciftin patoloji yerləşməsi, cift gəlişi, ciftin birləşməsi, doğuşdan sonrakı qanaxma*

Məqalə ədəbiyyat icmalına həsr edilmişdir. Məqalədə müasir ədəbiyyatdan hamiləlik zamanı qadınlarda cift gəlişinin risk faktorları, kliniki və diaqnostik meyarlar müzakirə olunmuşdur. Patoloji cift gəlişi ilə olan hamilə qadınların müxtəlif müalicə üsulları və cərrahi müalicəsi göstərilmişdir.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeon H., Min J., Kim D.K., Seo H., Kim S., Kim Y.S. Women with endometrio-sis, especially those who conceived with assisted reproductive technology, have increased risk of placenta previa: meta-analyses. // J. Korean Med. Sci. 2018, vol. 33, e234. DOI:10.3346/jkms.2018.33. e234 [PubMed]
2. Balachandar K., Melov S.J., Nayyar R. The risk of adverse maternal outcomes in cases of placenta praevia in an Australian population between 2007 and 2017. // J. Obstet Gynaecol. 2020, vol. 60, p. 890-895. DOI:10.1111/ajo.13172 [PubMed]
3. Bhide A., Sebire N., Abuhamad A., Acharya G. et.al. (2017) "Morbidly adherent placenta: the need for standardization." Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Vol. 49(5), pp. 559-563. DOI: 10.1002/uog.17417; PMID: 28120421.

4. Bluth A., Schindelhauer A., Nitzsche K., Wimberger P. et. al. Placenta accreta spectrum disorders-experience of management in a German tertiary perinatal centre. // J. Arch. Gynecol. Obstet. 2021 Jun; vol. 303(6), p. 1451-1460. PMID: 33284419 PMCID: PMC8087589 DOI: 10.1007/s00404-020-05875-x
5. Morfaw F., Fundoh M., Bartoszko J., Mbuagbaw L. Using tocolysis in pregnant women with symptomatic placenta praevia does not significantly improve prena-tal, perinatal, neonatal and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. // J. Systematic Reviews. 2018, vol. 7(1), article number: 249; DOI: 10.1186/s13643-018-0923-2
6. Silver R.M., Barbour K.D. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. // J. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 2015 Jun; vol. 42(2), p. 381-402; PMID: 26002174 DOI: 10.1016/j.ogc.2015.01.014
7. Marcellin L., Delorme P., Pierre M.B. et. al. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accrete. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2018 Aug; vol. 219(2), p. 193.e1-193.e9; PMID: 29733839 DOI: 10.1016/j.ajog.2018.04.049
8. Haunschild C., Yeaton-Massey A., Lyell D.J. Antenatal Management of Placenta Accreta. // J. Clin. Obstet. Gynecol. 2018 Dec; vol. 61(4), p. 766-773; PMID: 30204620 DOI: 10.1097/GRF.0000000000000394
9. Zhou Chunhua, Zhao Yang, Licorresponding Yongmei. Clinical Analysis of Factors Influencing the Development of Placenta Praevia and Perinatal Outcomes in First-Time Pregnant Patients. // J. Front. Surg. 2022, vol. 9, e 862655; PMCID: PMC8980226; PMID: 35392051; DOI: 10.3389/fsurg.2022.862655
10. Carusi D.A., Fox K.A., Lyell D.J., Perlman N.C., Aalipour S., Einerson B.D. et al. Placenta accreta spectrum without placenta previa. // J. Obstet. Gynecol. 2020, vol. 136, p. 458-465. DOI:10.1097/AOG.0000000000003970 [PubMed]
11. Park H.S., Cho H.S. Management of massive hemorrhage in pregnant women with placenta previa. // J. Anesth. Pain Med. (Seoul). 2020, vol. 15, p. 409-416 10.17085/apm.20076 [PubMed]
12. Kingdom J.C., Hobson S.R., Murji A., Allen L, Windrim R.C., Lockhart E., et al. Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020, vol. 223, p. 322 - 329. DOI:10.1016/j.ajog.2020.01.044 [PubMed]
13. Shainker S.A., Coleman B., Timor-Tritsch I.E., Bhide A., Bromley B., Cahill A.G., et al. Society for maternal-fetal medicine. Special Report of the Society for Maternal-Fetal Medicine Placenta Accreta Spectrum Ultrasound Marker Task Force: Consensus on definition of markers and approach to the ultrasound examination in pregnancies at risk for placenta accreta spectrum. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2021, vol. 224, B2–B14. DOI:10.1016/j.ajog.2020.09.001 [PubMed]
14. Takeda S., Takeda J., Makino S. Cesarean section for placenta previa and pla-centa previa accreta spectrum. // Surg. J. (NY). 2020, vol. 6, S110-S21. DOI:10.1055/s-0039-3402036 [PubMed]
15. King L.J., Mackeen D.A, Nordberg C., Paglia M.J. Maternal risk factors associat-ed with persistent placenta previa. // J. Placenta. 2020, vol. 99, p. 189-192. DOI:10.1016/j.placenta.2020.08.004 [PubMed]
16. Jansen CH.J.R., Kleinrouweler C.E., van Leeuwen L, Ruiter L, Mol B.W., Pajkrt E. Which second trimester placenta previa remains a placenta previa in the third trimester: a prospective cohort study. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020, vol. 254, p.119-123. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.038 [PubMed]
17. Ueno Y., Kitajima K., Kawakami F., Maeda T., Suenaga Y., Takahashi S. et al. Novel MRI finding for diagnosis of invasive placenta praevia: evaluation of find-ings for 65 patients using clinical and histopathological correlations. // J. Eur. Radiol. 2014 vol. 24, p. 881-888. DOI:10.1007/s00330-013-3076-7 [PubMed]
18. Ma Y., You Y., Jiang X., Lin X. Use of nitroglycerin for parallel transverse uter-ine cesarean section in patients with pernicious placenta previa and placenta ac-crete and predicted difficult airway: a case report and review of literature. // J. Medicine (Baltimore). 2020, vol. 99,e18943. DOI:10.1097/MD.0000000000018943 [PubMed]
19. Wan Adnan W.F., Shamsudin F., Mohamad Zon E. Uterine torsion in patient with major placenta previa. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021, vol. 258, p. 467-469. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.12.007 [PubMed]

20. Ishibashi H., Miyamoto M., Shinmoto H., Soga S., Matsuura H., Kakimoto S. et al. The use of magnetic resonance imaging to predict placenta previa with placenta accreta spectrum. // J. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020, vol. 99, p. 1657-1665.DOI: 10.1111/aogs.13937
21. Petersen S.H., Bergh C., Gissler M., Åsvold B.O., Romundstad L.B. et al. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020, vol. 223(226), e1–e19. DOI:10.1016/j.ajog.2020.02.030 [PubMed]
22. Sakai Y., Ono M., Iizuka T., Kagami K., Masumoto S., Nakayama M. et al. Em-bryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accreta spectrum. // J. Obstet. Gynae-col. Res. 2019, vol. 45, p. 2394-2399. DOI:10.1111/jog.14111 [PubMed]
23. Tsuji M., Shibata E., Askew D.J., Morokuma S., Aiko Y., Senju A. et al. Associ-ations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and pla-centa accreta: the Japan Environment and Children's Study (JECS). // J. Environ Health Prev Med. 2019, vol. 24, p.40. DOI:10.1186/s12199-019-0795-7 [Pub-Med]
24. Shobeiri F., Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. 2017, vol. 30, p.2985-2990. DOI:10.1080/14767058.2016.
25. Jauniaux E., Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017 Jul; vol. 217(1), p.27-36. DOI: 10.1016/j.ajog. 2017.02.050. PMID: 28268196

UŞAQLIĞIN ANADANGƏLMƏ İNKİŞAF QÜSURLARININ VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞUŞLARDA ROLU

C.F. Qurbanova, A.F. Əmirova, N.A. Şahbazova, A.E. Hüseynova, E.Ş. Səlimova
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu Publik Hüquqi Şəxs, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *anadangəlmə inkişaf qüsurları, uşaqlıq, Müller kanalları, vaxtından əvvəl doğuş*

Uşaqlığın anadangəlmə inkişaf qüsurları (UAİQ) təsadüfi nümunədə 1-10%, sonsuz qadınlarda 2-8% və 5-30% anamnezində hamiləliyin sona qədər olması olan qadınlarda üstünlük təşkil edən Müllerin kanallarının qeyri-normal differensasiyası, miqrasiyası, birləşməsi və kanalizasiyasının nəticəsidir [1]. UAİQ-ın yayılması əhəmiyyətli dərəcədə dəyişir, bildirilən nisbətlər 0,06 ilə 38% arasında dəyişir [2]. Tədqiqatlar arasındakı bu böyük fərqlər diaqnostik testlərin qeyri-dəqiqliyi, müxtəlif diaqnostik metodların istifadəsi, qiymətləndirilən xəstə populyasiyasındakı fərqlər və standartlaşdırılmamış təsnifat sistemləri ilə bağlıdır. Üstəlik, bir çox hallarda məlumatlılığın olmaması səbəbindən UAİQ -nı aşkar etmək çətindir; buna görə də, ümumi əhali arasında UAİQ -nın faktiki paylanması və tezliyi dəqiq məlum deyil. Əksər hallarda hamiləlik və ya ginekoloji müayinə zamanı diaqnoz qoyulur, lakin simptomlar olmadıqda əksər qüsurlar diaqnoz qoyulmamış qalır. Bu vəziyyətdə UAİQ simptomsuz olur və digər ginekoloji patologiyalarının ultrasəs müayinəsi zamanı, məsələn, uşaqlıq borularının açıqlığını qiymətləndirərkən təsadüfən aşkar edilir [3]. Üstəlik, onlar vaxtında əvvəl doğuş və ya Qeysəriyyə kəsiyi zamanı da təyin oluna bilər [3].

Uşaqlığda anadangəlmə dəyişikliklərin olması sonsuzluğun, təkrar düşüklər, vaxtından əvvəl doğuşun, dölün düzgün olmayan gəlişi və dölün bətndaxili inkişaf ləngiməsinin potensial səbəbidir. Belə ki, daha dərin qüsurları olan qadınlarda daha ciddi nəticələr yaranır [2].

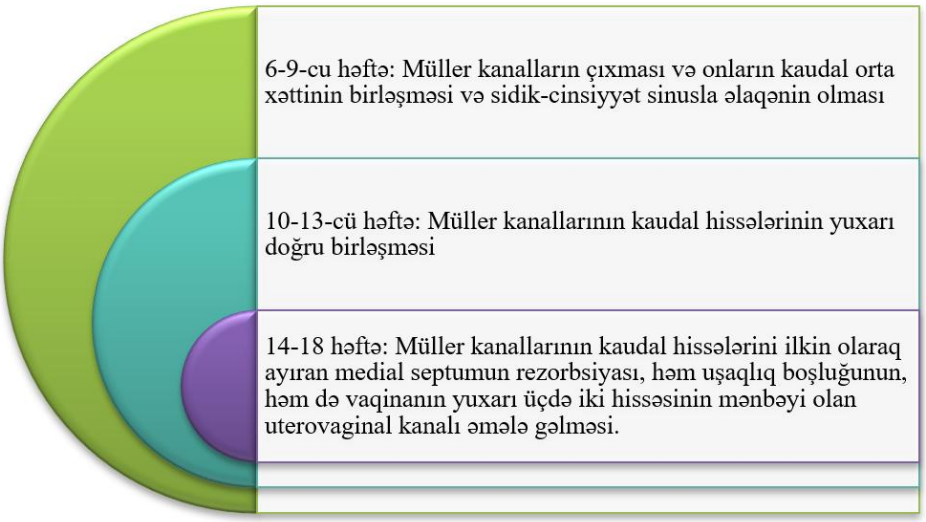
Məlumdur ki, UAİQ olan qadınlar sonsuzluqdan, çanaq ağrılardan, hamiləliyin təkrarlan itkisindən, vaxtından əvvəl doğuş, bətndaxili ölüm, bətndaxili inkişaf ləngiməsindən, döl qişaların vaxtından əvvəl cırılması, dölün qeyri-düzgün gəlişi, doğuşun 3-cü dövründə ciftin ləngiməsi və Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı riskinin artmasından daha çox əziyyət çəkirlər [4]. Müller qüsurları həmçinin böyrək ageneziya və ağır hipoplaziyadan ektopik hamiləliyə və ya uşaqlığın ikilənməsinə qədər 30-50% hallarda böyrək anomaliyaları ilə bağlıdır [4].

Bu araşdırmanın məqsədi uşaqlığın inkişafının anadangəlmə qüsurlarının müxtəlif növlərini və onların hamiləliyin nəticələrinə təsirini araşdırmaq idi.

Məlumat toplamaq üçün PubMed, Google məlumat bazası 2008-2022-ci illər arasında anadangəlmə uşaqlıq qüsurlarını müzakirə edən nəşr olunmuş elmi məqalələrinin axtarışı aparılmışdır. Axtarışda uşaqlıq, anadangəlmə inkişaf qüsurları, hamiləliyin nəticələri, vaxtından əvvəl doğuş kimi açar sözlər istifadə edilmişdir.

Qadın reproduktiv sisteminin normal inkişafı fərqlilik, miqrasiya, birləşmə və Müller sisteminin sonrakı birləşməsi kimi çox mərhələli proseslər vasitəsilə baş verir [1]. Anadangəlmə uşaqlıq qüsurları bu inkişafın anormal getməsi nəticəsində yaranır və gələcəkdə qadın cinsli dölün hamilə qala bilməməsinə səbəb ola bilər. Uşaqlığın anadangəlmə qüsurları, ilk növbədə, paramezonefrik kanalların embrional inkişaf etməməsi nəticəsində baş verir və hamiləliyin ağırlaşmaları, fertilliyin azalması və dölün digər mənfi nəticələri ilə bağlıdır. S.H. Saravelos et al. [5] məlumatlarına görə, bu anomaliyaların yayılması 16% qadınlarda vərdişi düşük və 7.3% sonsuzluq qadınlarda təşkil edir. Anadangəlmə uşaqlıq qüsurları digər orqanlara təsir göstərə bilən və sonrakı ağırlaşmalara səbəb olan digər qüsurları də müşayiət edə bilər [6].

Qadın reproduktiv sistemi bətndaxili həyatının ilk altı həftəsində inkişaf edən iki Müller kanalından formallaşır [7]. Bu kanalların kaudal üçdə ikisi uşaqlığın yaranmasına səbəb olur, yuxarı üçdə biri isə uşaqlıq borularına çevrilir. Uşaqlığın inkişafı aşağıdakı üç mərhələyə bölünür (şəkil 1):

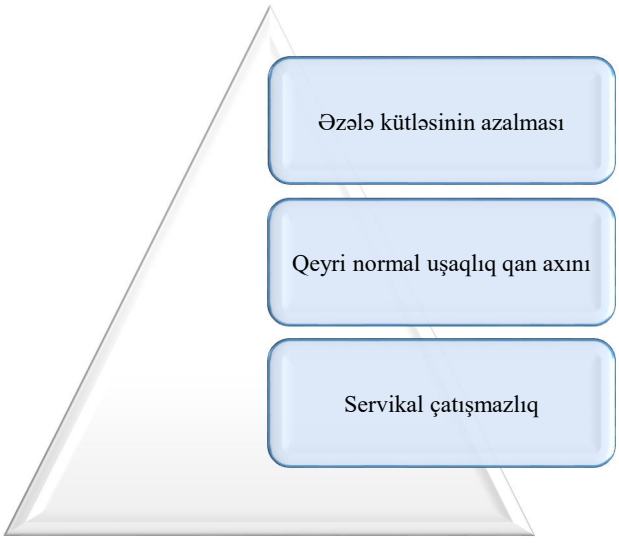


Şəkil 1. *Bətndaxili dölün uşaqlığın inkişaf mərhələləri*

Uşaqlığın inkişaf qüsurlarının böyük əksəriyyəti bu üç mərhələdə inkişafın uğursuzluğu və ya dayanması ilə izah edilə bilər. 6 və 9-cu həftələr arasında Müller kanallarının inkişaf etməməsi uşaqlıq aplaziyasına səbəb olur; 10-13-cü həftələr arasında Müller kanallarının birləşməsinin uğursuzluğu uşaqlığın ikiləşməsinə səbəb olur (kanalların birləşməsinin tam pozulması didelfik uşaqlığa, birləşmənin qismən çatışmazlığı isə ikibuynuzlu və ya qövsvari uşaqlığa səbəb olur); və 14-cü və 18-ci həftələr arasında median septumun qeyri-kafi rezorbsiyası arakəsməli uşaqlığa gətirib çıxarır (çatışmazlıq dərəcəsi qismən arakəsməli uşaqlığdan tam arakəsməli uşaqlığa qədər dəyişən variantlarla gətirib çıxarır). Paramezonefrik kanallardan birinin atreziyası təkbuynuzlu uşaqlığa gətirib çıxarır [8].

Digər mühüm faktlar da var. Uşaqlıq yolun yuxarı üçdə ikisi uşaqlıq yolu ilə eyni embrioloji mənşəyə malikdir, buna görə də uşaqlıq yolunun qüsurları tez-tez yuxarı uşaqlıq yolun qüsurları ilə əlaqələndirilir. Cinsiyyət orqanlarının qüsurları da tez-tez sıx embrioloji qarşılıqlı əlaqə səbəbindən sidik yollarının (böyrək və uretra) qüsurları ilə bağlıdır. Uşaqlığın inkişaf qüsurları adətən xromosom anomaliyaları və ya cinsi diferensiallaşma anomaliyaları ilə əlaqələndirilmir.

UAİQ -rı olan qadınlarda mənfi reproduktiv və hamiləlik nəticələrini izah etmək üçün üç əsas etiologiya irəli sürülür (şəkil 2):



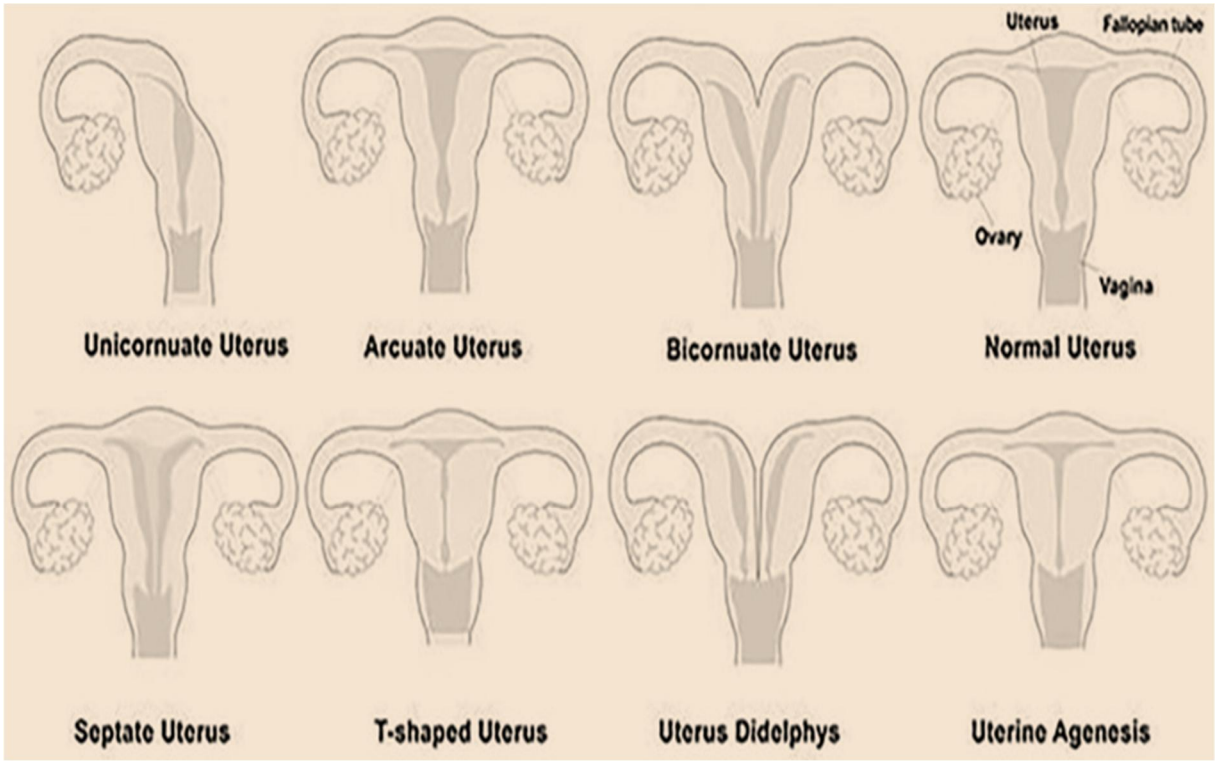
Şəkil 2. *Uşaqlığın anadangəlmə inkişaf qusurlarının əsas etiologiyaları*

Əzələ kütləsinin azalması: Anadangəlmə qeyri-normal uşaqlığın miometriumu normaldan daha nazikdir, uşaqlıq divarının qalınlığı isə, hamiləlik irəlilədikcə, azalır (əvvəllər uşaqlıq cərrahiyyəsi əməliyyatı keçirməmiş xəstələrdə doğuş zamanı uşaqlığın cırılması halları bildirilmişdir) [3]. Əzələ kütləsindəki bu azalmanın ikinci trimestrdə abort və Qeysəriyyə kəsiyinin artan tezliyində rol oynayıb-oynamadığı aydın deyil. Üstəlik, dölün struktur anomaliyaları və ya çoxdöllü hamiləliklər olmadıqda ana zərdabında alfa-fetoprotein yüksək səviyyəsi uşaqlığın nazik divarları ilə bağlı olduğu aşkar edilmişdir. Bu da, bəzi müəllifləri bu ssenaridə uşaqlıq divarının konturunu və qalınlığını diqqətlə yoxlamağı təklif etməyə məcbur etdi [3].

Qeyri normal uşaqlıq qan axını: Uşaqlıq və ya yumurtalıq damarlarının olmaması və ya anomaliyasının səbəb olduğu bu, potensial olaraq dölün bətndaxili inkişaf ləngiməsini və belə xəstələrdə spontan abort hallarının artmasını izah edə bilər. Uşaqlıq damar konfiqurasiyasının rentgenoqrafiya ilə xəritələndiyi bir araşdırmada, normal uşaqlıq damarları olan xəstələrlə müqayisədə anormal yüksələn uşaqlıq arteriyaları ilə abort və dölün bətndaxili inkişafının ləngiməsinin nisbətinin artması arasında korrelyasiya müşahidə edildi [3]. Beləliklə, ola bilər ki, bir tərəfdən uşaqlıq arteriyasının olmaması hemiuteriya ilə bağlı Müller qüsurlarında müşahidə olunan çətinliklərdə mühüm rol oynaya bilər.

Servikal çatışmazlıq: Uşaqlıq boynunun özündə heç bir qüsur olmasa belə, uşaqlıq boynu zəif reproduktiv nəticələrin, eləcə də uşaqlıq qüsurlarının səbəbidir. Müxtəlif tədqiqatçılar Müller qüsurları ilə serviksdə əzələ lifləri və birləşdirici toxumanın anomal nisbətini irəli sürdülər.

İlk UAİQ təsnifatı 1979-cu ildə təqdim edilmişdir (Devi Wold et al., 2006). 1988-ci ildə Amerika Reproduktiv Tibb Cəmiyyəti (ASRM) bu təsnifatı yenilədi (şəkil 3).



Şəkil 3. *Amerika Reproduktiv Tibb Cəmiyyətinə (ASRM) görə anadangəlmə uşaqlıq qüsurlarının sxematik diaqramları*

Əhəmiyyətli yayılmasına və qadının reproduktiv sağlamlığına mümkün təsirlərinə görə, uşaqlığın anadangəlmə inkişaf qüsurları klinik vahidi təmsil edir və diaqnostik, terapevtik qərarların qəbul edilməsi prosesində problem təmsil edir. Terapevtik strategiyanın effektiv planlaşdırılması onların effektiv diaqnostikasına və aydın təsnifatına əsaslanır. Uşaqlıq qüsurlarının təsnifatı prinsipinə əməl edilməlidir, burada hər bir uşaqlıq onun normal parametrlərdən mümkün dəyişikliklərdən asılı olaraq qiymətləndirilir.

2013-cü ildə ESHRE və ESGE (Avropa İnsan

Reproduksiyası və Embriologiya Cəmiyyəti (ESHRE)/Avropa Ginekoloji Endoskopiya Cəmiyyəti (ESGE) Sistemi) qadın cinsiyyət orqanlarının qüsurları üçün yeni təsnifat sistemini təklif etdi. Bu təsnifat, əsasən klinik fokusla və qadın cinsiyyət orqanlarının anatomiyasına əsaslanaraq hazırlanmışdır [9].

I tip: Uşaqlığın hipoplaziyası/ageneziyasi. Bu qüsurlar Müller kanallarının qismən və ya tam inkişafının olmaması ilə bağlıdır. Onlar tez-tez böyrək qüsurları ilə əlaqələndirilir. Tezlik 1:4/6000 təşkil edir [3]. Bu qrupda iki alt sinif var:

Tam ikitərəfli böyrək ageneziyası və ya tam tip I nadir bir qüsürdur və eyni zamanda ikitərəfli böyrək ageneziya səbəbindən həyatla uyğun gəlmir.

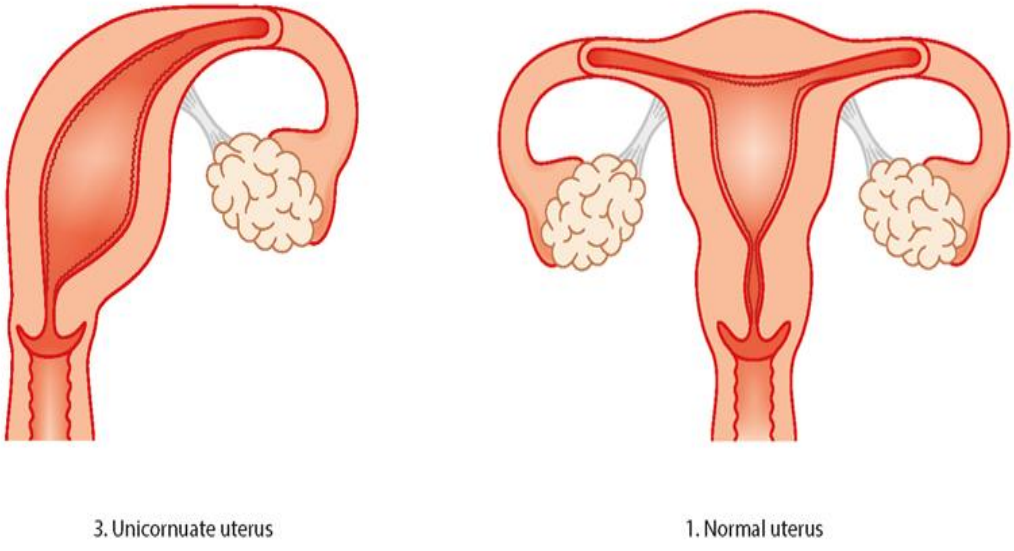
Natamam ikitərəfli ageneziya və ya natamam tip I (həmçinin Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser sindromu adlanır) vaginal atreziyanın ən çox görülən təzahürüdür və ya Müller ageneziyası və ya aplaziya adlanan həm uşaqlıq, həm də vaginanın anadangəlmə olmamasıdır. Bu sindrom amenoreya və uşaqlığın, serviksin və vaqinanın olmaması ilə xarakterizə olunur. Bəzən xəstələrdə 3,5-4 sm dərinliyə qədər dayaz vaginal torbacıq olur. Əksər xəstələrdə içərisində endometrium olmayan kiçik Müller soğanaqları (rudimentar uşaqlıq) olur, lakin 2-7% hallarda siklik qarın ağrısına səbəb olan aktiv endometrium var, bu halda rudimentar uşaqlıq xaric edilməlidir. Adətən uşaqlıq boruları və ya onların distal hissəsi, eləcə də ayrı embrion mənşəyinə görə normal yumurtalıqlar mövcuddur. Normal yumurtalıq funksiyası ikincili cinsi xüsusiyyətlərin normal inkişafı ilə bağlıdır. Uşaqlıq ageneziyası olan qadınların təxminən 15% -də sidik-ifraz sisteminin qüsurları mövcüddur, 12% -də isə skolioz ola bilər [3].

Vaginal atreziyası olan daha çox qadın sağlam xarici cinsiyyət orqanlarına malik olduğundan, gözlənilən menarxeya qədər bu vəziyyət görünmür. Fiziki müayinə zamanı döş qəfəsində və qasıq tüklərin normal inkişafı aşkar edilmişdir. Bu qüsurlu xəstələrin əksəriyyətində ən azı bir normal yumurtalıq var; beləliklə, ovulyasiyanın induksiyası, bərpası və sonradan hamiləlik daşıyıcısına köçürülməsi bu xəstələrə genetik olaraq əlaqəli nəsillərə sahib olmaq imkanı verir. Aparılan bit tədqiqatda uşaqlığın transplantasiyası diri doğumla nəticələndi, lakin məhdud məlumatlar nəzərə alınmaqla, prosedur hazırda eksperimental sayılır və geniş istifadə olunmur [3].

Müller kanalı embriogenez zamanı uşaqlıq yolu və uşaqlığa inkişaf edir, yumurtalıqlar isə fərqli bir embrion mənbədən əmələ gəlir [10]. Nəticə etibarilə, Müller kanalının inkişaf etməməsi uşaqlıq yolunun olmaması və ya qısalması, uşaqlığın orta xəttinin natamam olması və ya normal yumurtalıqları olan uşaqlıq buynuzları ilə nəticələnə bilər.

Bu tip qüsurların müalicə protokolu düzgün və hərtərəfli diaqnoz, həmçinin psixososial konsultasiya tələb edir, laparoskopiya isə əsasən çanaq nahiyəsində ağrı olan xəstələrdə tətbiq edilir. Cərrahi və qeyri-cərrahi üsullarla yeni uşaqlıq yolu yaradıla bilər.

II tip: Təkbuynuzlu uşaqlıq (Unicornuate uterus). Təkbuynuzlu uşaqlıq nadir hallarda rast gəlinirdir. Müller kanallarından birinin inkişafının ləngiməsi və ya natamam inkişafı təkbuynuzlu uşaqlığın meydana gəlməsinə səbəb olur (şəkil 4).



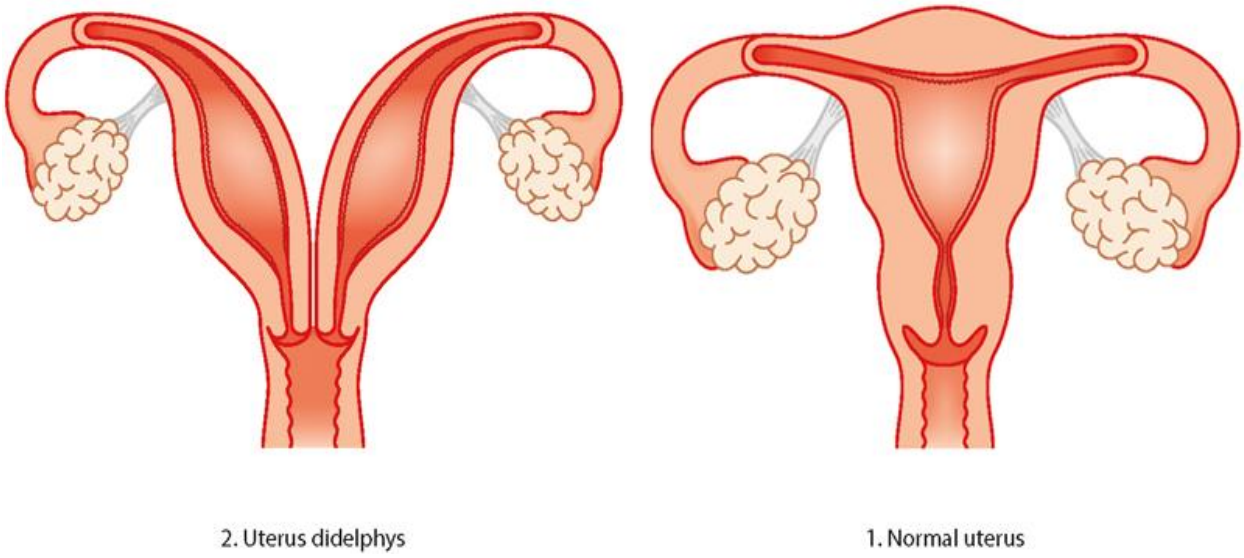
Şəkil 4. *Təkbuynuzlu uşaqlıq və normal uşaqlıq*

Bu tipdə, bir tərəfi inkişaf etmədiyi üçün birbuynuzlu uşaqlıq normal uşaqlığın yarısı qədərdir. Uşaqlığın dominant tərəfində adətən sağlam endometrial boşluq olur. Təbii buynuz bütöv paramezonefrik kanaldan inkişaf edir, halbuki anomal tərəfdə hipoplastik paramezonefrik kanaldan əmələ gəlir və inkişaf qüsurlarının asılı olaraq dörd alt tipə bölünür [11]. Təkbuynuzlu uşaqlığın müxtəlif qüsurları aşağıdakılardır:

1) ikinci buynuzsuz tam bir buynuzlu uşaqlıq,
2) endometrium boşluğu olmayan rudiment buynuz,
3) dominant uşaqlığdan təcrid olunmuş endometrial boşluğa malik olan rudiment buynuz,
4) dominant uşaqlıq boşluğu ilə təmasda olan endometrial boşluğa malik olan rudiment buynuz [11].

3181 qadın üzərində aparılan retrospektiv müşahidə tədqiqatı göstərdi ki, təkbuynuzlu uşaqlığı olan xəstələrin 23,7%-nə subfertillik diaqnozu qoyulub [12]. Təkbuynuzlu uşaqlığı olan xəstələrdə hamiləliklərin yalnız üçdə biri diri doğuşa səbəb olub, əhəmiyyətli bir hissəsi (~50%) vaxtından əvvəl doğuşla, 4%-i isə ektopik hamiləliklə nəticələnib [13]. Bu pasiyentlərdə tək və çoxlu abortlar və bəthdaxili dölün ölümü üstünlük təşkil edirdi. Bu cür reproduktiv uğursuzluqlarda iştirak edən patoloji mexanizmlər, uşaqlıq və cift qan axınının pozulması, uşaqlıq əzələsinin çatışmazlığı və servikal zəiflik kimi hamiləliyin saxlanmasını tənzimləyən amillərlə bağlıdır [14]. Təkbuynuzlu uşaqlığı olan qadınlarda sonsuzluq, endometrioz və dismenoreya hallarının tezliyi artır.

III tip: İkitaylı uşaqlıq (Uterus didelphys). Uşaqlığın didelfisi uşaqlıq qüsurlarının təxminən 10%-ni və sonsuzluq hallarının 0,2%-ni təşkil edir [15]. Belə UAİQ olan qadınlarda iki uşaqlıq yolu və iki uşaqlıq boynu inkişaf edir və çox nadir hallarda onların iki vaginası ola bilər (şəkil 5).

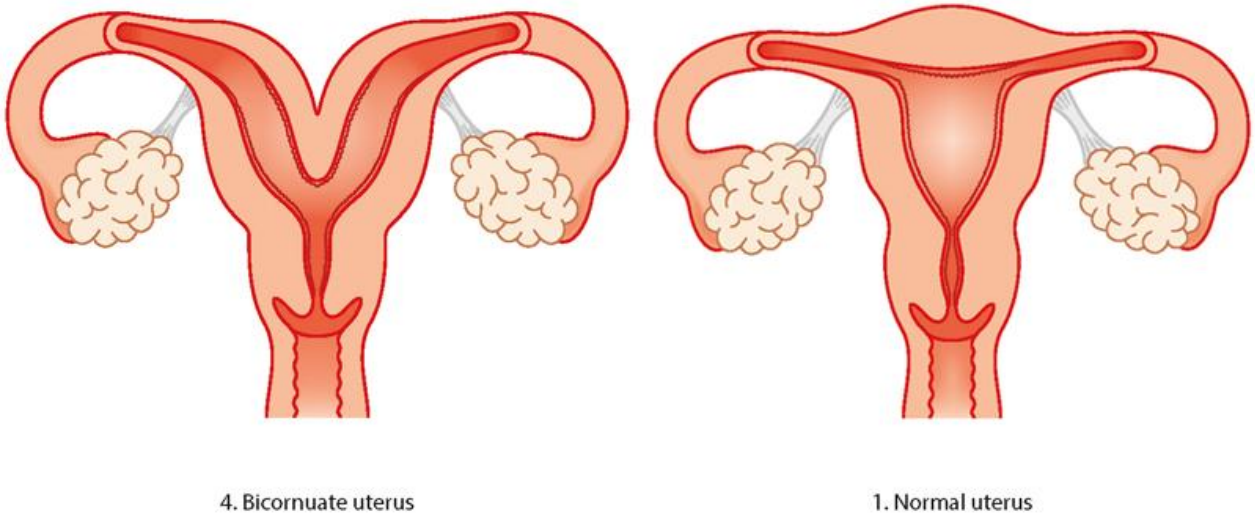


Şəkil 5. *İkitaylı uşaqlıq və normal uşaqlıq*

Bu, iki Müller kanalının anormal embrional lateral birləşməsindən yaranan anadangəlmə qüsurdur. Çox vaxt bu tip anadangəlmə uşaqlıq qüsuru təkrarlanan düşük və ya sonsuzluq qiymətləndirilməsi zamanı müəyyən edilir. İkitaylı uşaqlığın diaqnozu çox vaxt təsadüfi olur, çünki çox vaxt simptomsuz keçir. Bununla belə, bir halda ki, cinsi orqanların və endometriozunun təsadüfi yenitörəmələrinə əlavə olaraq uşaqlıq yolu və uşaqlıq menstruasiya qanıyla dolur, vaginal arakəsmənin olması ağrılı cinsi əlaqə, menstruasiya və ya qarın ağrısı ilə bağlı ola bilər. Uşaqlıq didelfisi olan qadınların reproduktiv funksiyası, arakəsməli və ya ikibuynuzlu uşaqlıq kimi digər daha çox yayılmış Müller kanal qüsurları ilə müqayisədə nisbətən az problemlidir. Lakin, tam müddətli hamiləliklərin ən aşağı nisbəti (<50%) olan bu tip UAİQ olə qadınlar düşük, bətndaxili inkişafının ləngiməsi və vaxtından əvvəl doğuşun yüksək halları ilə üzləşirlər [13]. Uşaqlıq didelfisi olan qadınların təkrar (2, 3 hamiləlik) hamiləlikləri haqqında dərc edilmiş hesabatlar uşaqlığın birinin sağlam döl daşımaq qabiliyyətini göstərir [16]. Bununla belə, digər Müller kanal qüsurları ilə müqayisədə ikitaylı uşaqlığı olan qadınlarda vaxtınan əvvəl doğuşların daha yüksək nisbətləri bildirilmişdir [1].

IV tip: İkibuynuzlu uşaqlıq (Bicornuate uterus). İkitaylı uşaqlıq kimi, ikibuynuzlu uşaqlıq dölün inkişafı zamanı Müller kanallarının kifayət qədər birləşməməsi nəticəsində yaranır; bu halda iki boşluq tam və ya qismən kaudal bitişmə yolu ilə birləşir (şəkil 6).

Hər iki endometrial boşluq tez-tez bir uşaqlıq boynu (unikollis) və ya nadir hallarda ayrı-ayrı servikslər (bikollis) vasitəsilə bir vaginaya açılır [13-17]. Çox vaxt simptomsuz keçir və yetkinlik yaşına qədər aşkar edilməmiş qalır, sonsuzluq və düşüklə əhəmiyyətli korrelyasiya göstərir. İkibuynuzlu uşaqlıq, ilk hamiləlikdə və hamiləliyin istənilən mərhələsində olan xəstələrdə uşaqlığın cırılmasına [17], eləcə də servikal çatışmazlığa əhəmiyyətli dərəcədə təsir edir, bu da təbii doğuş zamanı yüksək riskinin qəbulunu əhəmiyyətli dərəcədə artıra bilər [18, 19].

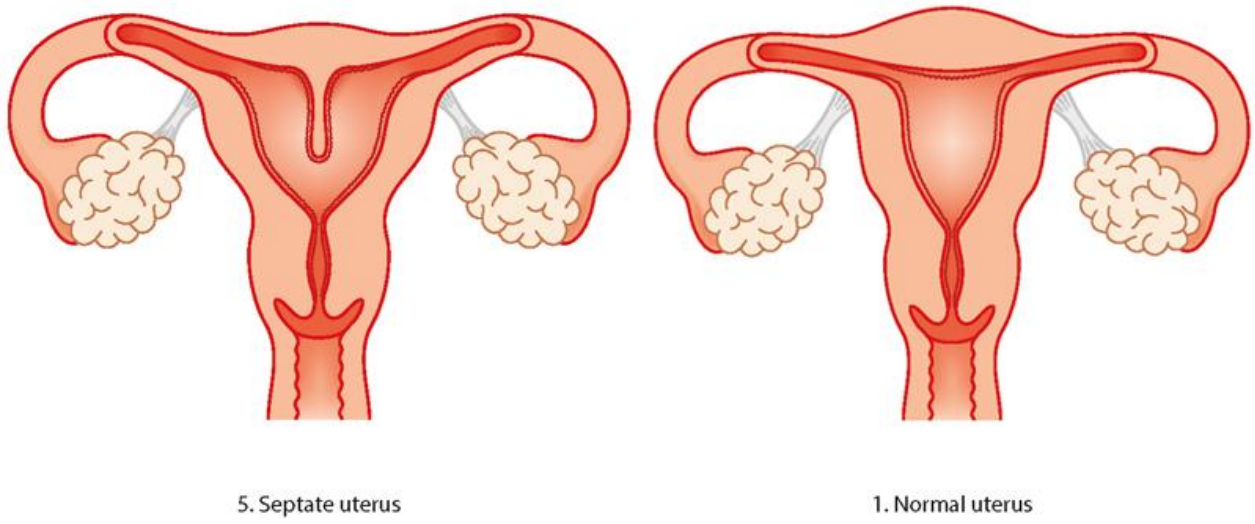


Şəkil 6. *İkibuynuzlu uşaqlıq və normal uşaqlıq*

Bununla belə, ikibuynuzlu uşaqlığı olan xəstələrdə uğurlu hamiləlik haqqında bir neçə məlumat var. Proqnoz mübahisəli olaraq qalır, çünki hamiləlik servikal atreziya, servikal seliyin olmaması, yuxarı bölmələrin anadangəlmə qüsurları, uşaqlıq boynu korreksiyaya görə əməliyyatından sonra qüsurların təkrarlanması və əməliyyatdan sonrakı retrograd bitişmə proseslər nəticəsində pozula bilər [20]. İkibuynuzlu uşaqlıq zamanı hamiləlik, digər Müller birləşmə pozğunluqları olan qadınlarda hamiləliklərə nisbətən daha əlverişli mamalıq nəticələri göstərdi. Belə halların nadir hallarda baş verməsini və bununla bağlı potensial riskləri nəzərə alaraq, ikibuynuzlu uşaqlığı olan qadınlarda hamiləlik və xüsusilə əkizlərlə hamiləlik fərdi xüsusiyyətlər nəzərə alınmaqla diqqətlə aparılmalıdır.

V tip: Arakəsməli uşaqlıq (Septate uterus). Bu tip uşaqlıq qüsuru ikibuynuzlu uşaqlıq və yəhərvari uşaqlıqdan daha tez-tez rast gəlinən (35%) uşaqlıq qüsurudur [21]. Belə qadınların uşaqlığı iki boşluğa bölünür, çünki dölün inkişafı zamanı median arakəsmə qismən və ya tamamilə reabsorbsiya edilməmişdir (şəkil 7).

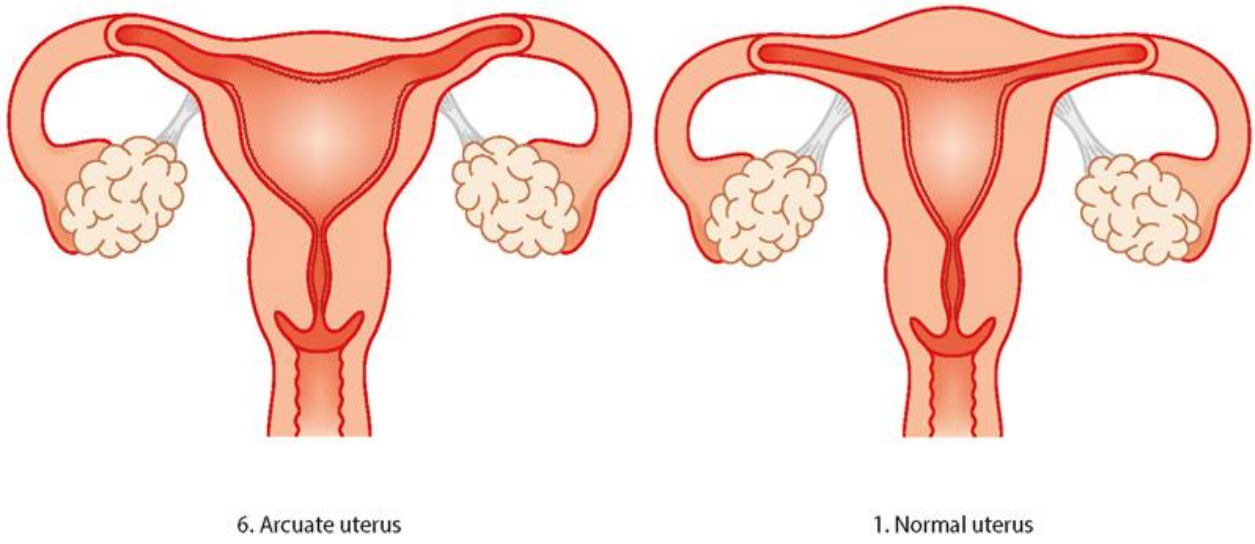
Uşaqlıq dibindən başlayaraq uşaqlıq boynunun ön və ya arxa daxili arakəsmədən (uşaqlığın qismən və ya tam arakəsmədən) uşaqlıq boynunun xarici dəliyinə (serviks arakəsməli tam atakəsmə) qədər uzana bilər də ya uşaqlıq yolunun yuxarı hissəsinə (serviks və vaginal arakəsmə ilə tam uşaqlıq arakəsmə). Uşaqlıq arakəsmənin qüsuru mamalıq fəsadları riskini artırır, xüsusən də vaxtından əvvəl doğuş, dölün qeyri-düz gəlişi və altı aya qədər düşük [21]. Spontan düşüklə bağlı olduğu düşünülən iki mexanizm damar arakəsmənin qan təcizatının azalması və arakəsmə üzərində anomal implantasiyaya səbəb olan anormal endometriumdur [21]. Müller inkişafının qüsurlar, o cümlədən arakəsməli uşaqlıq daxil olmaqla, dölün hərəkətliliyinin davamlı azalmasının bir neçə mümkün əsas səbəblərindən biridir.



Şəkil 7. *Septumlu (arakəsməli) uşaqlıq və normal uşaqlıq*

Müayinə zamanı dölün sağlam olması diaqnozu qoyulduqda təkrar diferensial diaqnostik qiymətləndirmələr xüsusilə vacibdir [21]. Tam arakəsməli uşaqlıq ikitaylı uşaqlıq ilə qarışdırıla bilər, xüsusən də uşaqlıq boynunda və uşaqlıq yolunda uzununa arakəsmə olduqda.

VI tip: Yəhərvari uşaqlıq (Arcuate uterus)**.** Bu yüngül uşaqlıq qüsuru, bəzən normal hesab olunur, reproduktiv nəticələrə az təsir göstərən uşaqlıq dibinin yəhər (qövs) forması ilə xarakterizə olunur. Uşaqlıq boşluğu adətən uşaqlıq dibinə doğru düz və ya çökək olur, qövsvari uşaqlıqda isə uşaqlıq dibə doğru əyilir və uşaqlıq dibinin miometriumu boşluğa doğru bir qədər genişlənir, bəzən kiçik bir arakəsməni göstərir (şəkil 8).

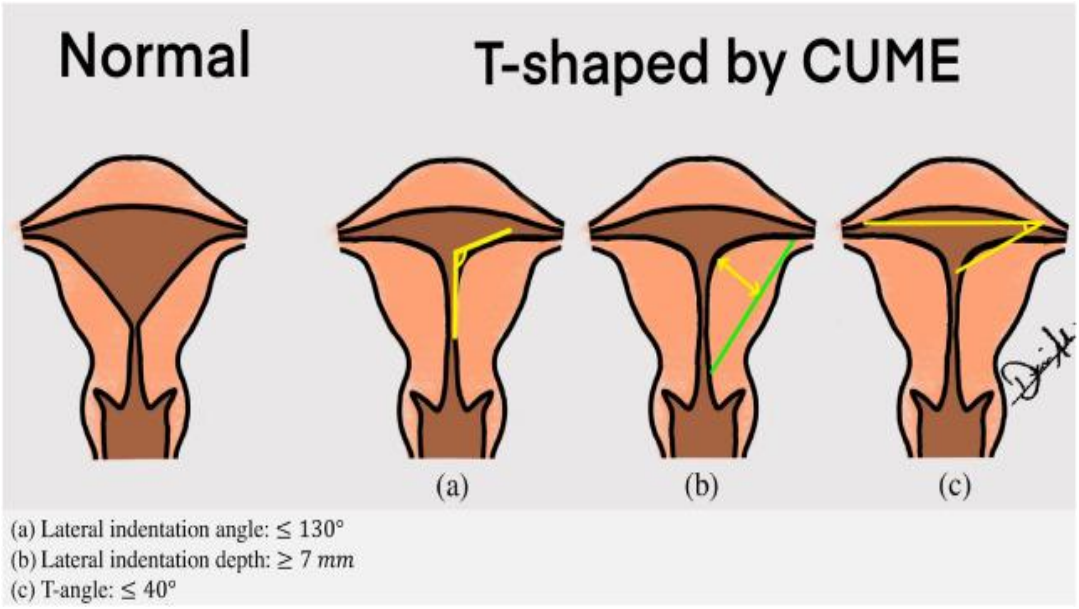


Şəkil 8. *Yəhərvari uşaqlıq (Arcuate uterus) və normal uşaqlıq*

Yəhərvari uşaqlığı arakəsməli uşaqlıqdan fərqləndirmək hələ də mübahisəlidir, çünki onların arasındakı fərqlər standartlaşdırılmayıb. Embrion inkişafı zamanı baş verən və yəhərvari morfologiya ilə nəticələnən daxili mexanizm məlum deyil. Bununla belə, bunun arakəsmənin qismən rezorbsiyası ilə bağlı ola biləcəyi irəli sürülür [1]. Yəhərvari uşaqlığı olan qadınlarda gec hamiləlikdə ağırlaşmaların baş vermə mexanizmi aydın deyil. Bir sıra tədqiqatlar yəhərvari anomaliyalar və aşağı reproduktiv nəticələr arasındakı əlaqəni müzakirə etdi, baxmayaraq ki, onlar kiçik populyasiyaları əhatə edirdilər və onlara nəticələri təhrif edən amillər və hadisələrin seçməsi vaxtı sistematik səhv təsir edirdi. Bu tədqiqatlar

yəhərvari uşaqlıq olan qadınlarda təkrar hamiləlik itkilərini və vaxtından əvvəl doğuşun aşağı nisbətlərini təsvir edir, baxmayaraq ki, digər hesabatlar vaxtından əvvəl doğuşun yaxşılaşdığını və düşüklərin nisbətlərinin azaldığını göstərir [13]. Bu nəticələr cərrahi müdaxilə ilə (histeroskopik septoplastika) əldə edilmişdir [13].

VII tip: T-şəkilli uşaqlıq (T-shaped uterus). Dölün inkişafı zamanı uşaqlıqda dietilstilbestrola məruz qalan qadınlarda T şəkilli uşaqlıq adlanan uşaqlığın inkişaf qüsuru əmələ gələ bilər (şəkil 9).



Şəkil 9. T-şəkilli uşaqlıq və normal uşaqlıq

Dietilstilbestrola təsirə məruz qalmamış şəxslərdə T-şəkilli uşaqlıq nadir hallarda rast gəlinir. Bu qüsur cinsiyyət orqanlarının inkişafının yeganə qüsurudur ki, həmçinin əldə qazanılmış ola bilər (məsələn, Aşerman sindromu zamanı). T-şəkilli uşaqlıq qüsuru hamiləlik, implantasiya və tam müddətli hamiləliklərin əhəmiyyətli dərəcədə azalması, həmçinin spontan düşük nisbətlərinin artması ilə əlaqələndirilmişdir [22]. T-şəkilli uşaqlığın patogenezi və onun dəqiq etiologiyası məlum deyil. Görünür, onun təsiri yumurta hüceyrələrinin yetişməsiylə, mayalanma ilə, parçalanma ilə, keyfiyyətlə və embrionun inkişafıyla bağlıdır [23], ki xəstələrdə ilkin sonsuzluğa, təkrar düşüyə və ya vaxtından əvvəl doğuşa gətirib çıxarır. Dietilstilbestrolun yan təsirləri, çox güman ki, uşaqlıqla məhdudlaşır.

Yekun. Beləliklə, anadangəlmə uşaqlığın inkişaf qüsurları aşağı reproduktiv nəticələrlə əlaqələndirilir. Dəqiq təsir qüsurun növündən və nəzərə alınan nəticədən asılıdır. Buna görə də, cəlb olunan praktiki həkimlərin bu şərtləri olan xəstələri optimal şəkildə aparılması üçün ən son reproduktiv texnologiyalar və cərrahi müdaxilələr haqqında məlumatlı olması çox vacibdir. Bu icmalda xəstələrə adekvat məsləhət və müalicə üçün lazım olan mövcud məlumatları təqdim edilir. Bundan əlavə, bu icmal xəstələrin bu kohortuna hansı müalicələrin təklif oluna biləcəyini ən yaxşı şəkildə müəyyən etmək üçün əlavə uzun müddətli tədqiqatlara və perspektivli randomizə edilmiş sınaqlara ehtiyac olduğunu vurğulayır.

SUMMARY

The role congenital malformations of uterus at preterm births

J.F. Gurbanova, A.F. Amirova, N.A. Shahbazova, A.E. Huseynova, E.Sh. Salimova
Scientific Research İnstitute of Obstetrics and Gynecology Public legal entity
Baku, Azerbaijan

Key words: *congenital malformations, childhood, Müller duct, etiology, premature birth*

The review article describes the different types of congenital malformations of the uterus and their impact on pregnancy outcomes. The article briefly describes the characteristics of each type of birth defects of the uterus and possible pregnancy outcomes. Uterine birth defects are primarily caused by embryonic underdevelopment of the paramesonephric ducts and are associated with pregnancy complications, reduced fertility, and other adverse fetal outcomes. Women with congenital birth defects usually have poorer reproductive outcomes and a higher incidence of complications during pregnancy and delivery. Although such defects are rare, affected patients should be treated appropriately to improve psychological, sexual, and reproductive outcomes. The fertility of patients with congenital uterine anomalies depends on the severity of the condition.

РЕЗЮМЕ

Роль врожденных пороках развития матки при преждевременных родах

Дж.Ф. Курбанова, А.Ф. Амирова, Н.А. Шахбазова, А.Э. Гусейнова, Э.Ш. Салимова
Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *врожденные пороки развития матки, детский возраст, мюллеровы протоки, преждевременные роды*

В обзорной статье описаны различные виды врожденных пороков развития матки и их влияние на исходы беременности. В статье кратко описана характеристика каждого вида врожденных пороков матки и возможные исходы беременности. Врожденные пороки матки обусловлены прежде всего эмбриональным недоразвитием парамезонефральных протоков и связаны с осложнениями беременности, снижением фертильности и другими неблагоприятными исходами для плода. Женщины с врожденными пороками развития обычно имеют худшие репродуктивные результаты и более высокую частоту осложнений во время беременности и родов. Хотя такие дефекты встречаются редко, пострадавших пациентов следует лечить соответствующим образом для улучшения психологических, сексуальных и репродуктивных результатов. Фертильность пациенток с врожденными аномалиями матки зависит от тяжести состояния.

ƏDƏBİYYAT

1. Hosseinirad H, Yadegari P, Falahieh FM, Shahrestanaki JK, Karimi B, Afsharzadeh N, Sadeghi Y. The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review. JBRA Assist Reprod. 2021 Oct 4;25(4):608-616. doi: 10.5935/1518-0557.20210021.
2. Kim M-A, Kim HS, Kim YH. Reproductive, Obstetric and Neonatal Outcomes in Women with Congenital Uterine Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2021. 10(21), 4797. doi: 10.3390/jcm10214797.
3. Gliozheni O, Gliozheni E. Congenital Uterine Anomalies: Impact on Perinatal Outcomes. Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol 2021;15(1):64–80. doi: 10.5005/jp-journals-10009-1685.
4. Zambrotta E, Di Gregorio LM, Di Guardo F, Agliozzo R, Maugeri GCh, Gulino FA, et al. Congenital uterine anomalies and perinatal outcomes: a retrospective single-center cohort study. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2021;48(1):160–163. doi: 10.31083/j.ceog.2021.01.2198.

5. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update. 2008;14(5):415-29. doi: 10.1093/humupd/dmn018.
6. Hassan MA, Lavery SA, Trew GH. Congenital uterine anomalies and their impact on fertility. Womens Health. 2010;6:443–461. doi: 10.2217/WHE.10.19.
7. Bailey AP, Jaslow CR, Kutteh WH. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. Womens Health (Lond) 2015;11:161-167. doi: 10.2217/WHE.14.81.
8. Hynes JS, Schwartz AR, Wheeler SM, Manuck TA, Dotters-Katz SK. Rates of preterm birth in multiparous women with congenital uterine anomalies. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021;3(5):100392. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100392.
9. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. 2013;10(3):199-212. doi: 10.1007/s10397-013-0800-x.
10. Stanhiser J, Attaran M. In: Congenital Müllerian Anomalies - Diagnosis and Management. Pfeifer SM, editor. Cham: Springer; 2016. Müllerian Agenesis: Diagnosis, Treatment, and Future Fertility; pp. 65-78.
11. Dove CK, Harvey SM, Spalluto LB. Sonographic findings of early pregnancy in the rudimentary horn of a unicornuate uterus: A two case report. Clin Imaging. 2018;47:25-29. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.08.005.
12. Chen Y, Nisenblat V, Yang P, Zhang X, Ma C. Reproductive outcomes in women with unicornuate uterus undergoing in vitro fertilization: a nested case-control retrospective study. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16:64-64. doi: 10.1186/s12958-018-0382-6.
13. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38:371-382. doi: 10.1002/uog.10056.
14. Khati NJ, Frazier AA, Brindle KA. The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications. J Ultrasound Med. 2012;31:319-331. doi: 10.7863/jum.2012.31.2.319.
15. Al-Hussaini TK. Two successful pregnancies using split embryo transfer in a woman with uterus didelphys: A case report. Middle East Fertil Soc J. 2017;22:70-72. doi: 10.1016/j.mefs.2016.06.008.
16. Al Yaqoubi HN, Fatema N. Successful Vaginal Delivery of Naturally Conceived Dicavitary Twin in Didelphys Uterus: A Rare Reported Case. Case Rep Obstet Gynecol. 2017;2017:7279548-7279548. doi: 10.1155/2017/7279548.
17. Nitzsche B, Dwiggins M, Catt S. Uterine rupture in a primigravid patient with an unscarred bicornuate uterus at term. Case Rep Womens Health. 2017;15:1-2. doi: 10.1016/j.crwh.2017.03.004.
18. Dohbit JS, Meka E, Tochie JN, Kamla I, Mwadjie D, Foumane P. A case report of bicornis bicollis uterus with unilateral cervical atresia: an unusual aetiology of chronic debilitating pelvic pain in a Cameroonian teenager. BMC Womens Health. 2017;17:39-39. doi: 10.1186/s12905-017-0396-9.
19. Mastrolia SA, Baumfeld Y, Hershkovitz R, Loverro G, Di Naro E, Yohai D, et al. Bicornuate uterus is an independent risk factor for cervical os insufficiency: A retrospective population based cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30:2705-2710. doi: 10.1080/14767058.2016.1261396.
20. Aimen FM, Atef Y, Majed G, Radhouane A, Manel M, Monia M, et al. Spontaneous pregnancy after vaginoplasty in a patient presenting a congenital vaginal aplasia. Asian Pac J Reprod. 2016;5:351-353. doi: 10.1016/j.apjr.2016.06.005.
21. Ali E, Khan T, Khanam D. Decreased Foetal Movements Secondary to Uterine Septum: A Case Report and Proposed Algorithm of Management. J Clin Diagn Res. 2017;11:QD06-QD07. doi: 10.7860/JCDR/2017/25833.10466.
22. Sood A, Akhtar M. T-shaped Uterus in the 21st Century (Post DES era) - We Need to Know More! J Hum Reprod Sci. 2019 Oct-Dec;12(4):283-286. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_101_19.
23. Dehdehi L, Ghaffari Novin M, Sadeghi Y, Abdollahifar MA, Ziai SA, Nazarian H. Chronic Stress Diminishes the Oocyte Quality and In Vitro Embryonic Development in Maternally Separated Mice. Int J Womens Health Reprod Sci. 2020;8:29-36. 0.15296/ijwhr.2020.04.

FEATURES OF CELLULAR IMMUNITY IN NEWBORN INFANTS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

J.F. Gurbanova[1], S.F. Ali-zade[1], A.S. Akperova[2], D.T. Dadashova[1], X.F. Aliyeva[1]
[1]Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
[2]Lenkoran Perinatal Center, Baku, Azerbaijan

Keywords: *newborn, immune system, viruses, cytomegalovirus infection, cellular immunity*

Cytomegalovirus infection (CMVI) is gaining increasing significance in modern clinical medicine [1-8]. As a cause of mortality in cases of monospecific disease origin or as a competing condition, CMVI ranks fourth after influenza, herpes, and adenovirus infections. According to World Health Organization (WHO) data, in developing countries, 90-100% of the population becomes infected with cytomegalovirus (CMV) during childhood [9]. The European regional bureau of WHO categorizes CMVI as a group of diseases that determine the future of infectious pathology. The relevance of CMVI is attributed to its widespread prevalence among pregnant women, high morbidity, and mortality among children, as well as a wide spectrum of clinical and pathological variants. The frequency of generalized forms of this disease, according to autopsy data, varies from 2.2% among children who died between 7 and 30 days of age to 63.4% among children who died in the first year of life. CMV infection is classified as an "opportunistic" infection, the clinical manifestation of which becomes possible only in the presence of primary or secondary immunodeficiency. In terms of impact, CMV infection is second only to the HIV virus. CMV infection often progresses asymptomatically, which is particularly dangerous during pregnancy. It is possible that this asymptomatic infection can have serious consequences for the fetus, including antenatal fetal death, spontaneous miscarriages, perinatal mortality, and congenital malformations and abnormalities in development. Barton, M.; Forrester, A.M.; McDonald, J. (2020) draw attention to a significant number of cases of asymptomatic infection at birth and potential long-term consequences for children, such as hearing and vision problems, and delays in psychomotor development [3]. Literature indicates that perinatal CMV infection may be a cause of intellectual disability and a decrease in the coefficient of intellectual development in children. It is also known that the virus can persist lifelong in the body of an infected individual. It is quite possible that clinically manifest chronic pathology in the mother leads to intrauterine infection, which may be the cause of CMV infection in newborns. Many complications and mortality are associated with primary maternal infection as well. During primary cytomegalovirus infection (CMVI) in pregnancy, the transmission rate of cytomegalovirus to the fetus varies from 15% to 50% of cases. The mechanisms of immune system disturbances during CMVI are of significant interest. It is well known that the immune system protects the body from genetically foreign antigens through immunological reactions. In the course of these reactions, antigens are recognized, and specific responses (production of antibodies) occur, leading to their neutralization, destruction, and elimination from the body. In our view, disruptions in the immune system determine the course of CMV disease and the formation of the "clinical mask" of the infectious process. It is considered that a high titer of anti-CMV antibodies in pregnant women may have an unfavorable prognostic value for the fetus and, by crossing the placenta, protect the fetus from infection.

Thus, the aim of this study was to investigate the state of cellular immunity in newborns with cytomegalovirus infection.

Materials and Methods: We examined 284 newborns, including 228 (80.3%) full-term infants, 2 (0.7%) post-term infants (with a gestational age exceeding 42 weeks), and 54 (19%) preterm infants. Among preterm infants, 31 (57.4%) were classified as preterm of I degree, 10 (18.5%) as preterm of II degree, 11 (20.3%) as preterm of III degree, and 2 (3.8%) as preterm of IV degree. The research utilized clinical, laboratory-diagnostic, and instrumental methods. Laboratory methods included blood and urine tests, bacteriological examinations of blood and stool, swabs from the throat, and biochemical blood

tests. Instrumental studies of newborns included ultrasound examination of the brain, Doppler studies of the vascular system, and radiographic examinations of the respiratory organs. A cytological method was applied, utilizing materials such as urine, saliva, and breast milk for the research. This method allows the diagnosis of cytomegalovirus infection, as cytomegalic cells (CMC) are specific to this infection and are not found in other infections. Simultaneously, morphological studies of CMC were conducted. The essence of the method lies in the identification of virus-affected CMC, often of epithelial origin. We employed an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect specific IgM and IgG antibodies to CMV in the blood of newborns. For some patients, polymerase chain reaction (PCR) was used, based on the detection of CMV DNA in the blood. To determine the immunological status, the following methods were employed in the study: the spontaneous rosette formation reaction of lymphocytes (Jondal, 1971); T-lymphocyte subpopulation analysis (Kerman K., 1976); functional activity of T-lymphocytes (Boyum A, 1974). Examinations of newborns were conducted on days 1-3, 5-7, and again on days 10-14. The diagnosis was based on antenatal history data, the clinical symptom complex of the disease during the first 2-3 weeks of the child's life, identification of pathognomonic "owl eye" cells specific to CMV infection, detection of specific infection markers during the same period, as well as identification of viral DNA in the blood and urine.

The obtained results were subjected to statistical analysis using the software packages "STATISTICA-6," "Excel 2016," and "ORIGN-7."

Results and Discussions: A total of 284 newborns, aged 1 day to 1 month, were included in the study. Cytomegalovirus infection (CMVI) was identified in 110 (38.7%) newborns. Among them, 93 (84.6%) were full-term infants with a gestational age of 38-40 weeks (birth weight 3000±260 g, height 49±2.5 cm); 1 (0.9%) was a post-term infant with a gestational age of 42 weeks (birth weight 3100 g, height 51 cm); and 16 (14.5%) were preterm infants. Seventeen (15.5%) infants were born in asphyxia, and 11 (10%) had umbilical cord entanglement around the neck. Newborns were assessed on the Apgar scale, with 35 (31.8%) scoring 7/8 points, 47 (42.8%) scoring 7/7 points, and 28 (25.4%) scoring 5/6 points or less. Analysis of historical data showed that the majority of infants were born to mothers under 35 years old – 72 (65.5%), while the remaining were older than 35 years – 38 (34.5%). All mothers had a complicated obstetric history. Based on clinical and laboratory data, as well as considering maternal history, newborns were categorized into three groups. Group I included n=32 infants with an active form of CMVI; Group II comprised n=38 newborns with an inactive form of CMVI; and Group III included n=40 infants with a residual form of CMVI. Analysis of the clinical features of cytomegalovirus infection (CMVI) in newborns revealed that generalized CMVI with multi-organ involvement and polymorphism of clinical manifestations is typical for newborns. The manifestations include various degrees of severity of central nervous system (CNS) involvement (100%), hepatobiliary system (46.3%), respiratory tract organs (42.7%), ocular involvement (12.5%), cardiovascular system organs (12.5%), and congenital developmental abnormalities (10%) (Figure 1).

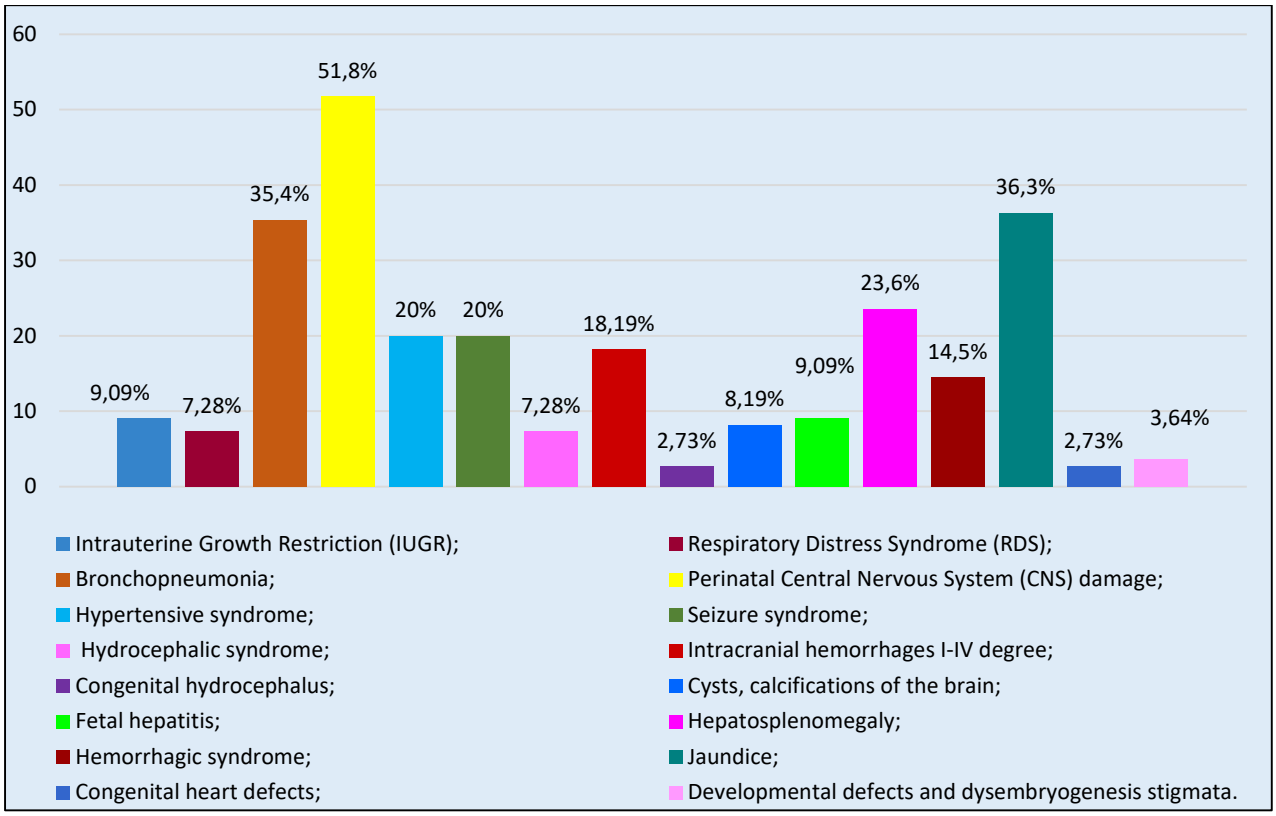


Fig.1. *Clinical characteristics of newborns born to mothers with CMVI.*

It is well known that the immune system provides protection to the body against genetically foreign antigens through immunological reactions. During these reactions, antigens are recognized, and specific responses occur, leading to the production of antibodies that result in their neutralization, destruction, and elimination from the body. In our view, disruptions in the immune system determine the course of cytomegalovirus infection (CMVI) and the formation of the "clinical mask" of the infectious process.

With the aim of identifying disturbances and determining immunological features in CMVI, we assessed the immune status of all newborns. We examined cellular immunity. The analysis of indicators of the state of the cellular component of the immune system in newborns revealed significant differences between the main and control groups.

In newborns with cytomegalovirus infection (CMVI), a reduction in the CD3+ subpopulations (T lymphocytes) was observed in all groups compared to the control group (Figure 1). The content of T lymphocytes (CD3+) in newborns in Group I was within 36.2%, in Group II – 41.1%, in Group III - 35.3%, while in the control group (CG), these values were significantly higher at 61.1% ($p>0.05$). The decrease in the number of CD3+ lymphocytes in infected newborns may be indirect evidence of the suppressive effect of CMV on lymphocytopoiesis.

A statistically significant difference was also found between the groups of children regarding the values of T-helper/inducer lymphocytes (CD4+). In our view, this indicator is of great importance since, in addition to performing the functions of immune response inducers and helpers, they possess cytotoxic activity against cells infected with cytomegalovirus. Thus, children with an active form of CMVI had a low level of CD4+ - 22.4%, with an inactive form of CMVI – 24.3%, with a residual form – 21.9%, compared to the control group 41.2% ($p>0.05$) (Figure 2). Comparative analysis revealed a significant reduction in the number of cytotoxic suppressor T lymphocytes (CD8+). Thus, in Group I, this indicator was 14.8%, in Group II – 14.2%, Group III – 13.6%, compared to the control group's 20.5% ($p>0.05$). The depression of CD8+ T lymphocyte subpopulations may be a consequence of the direct and selective action of CMV on these cells or serve as a background on which CMV infection occurs. There is information in the literature that the virus itself integrates between CD4+/CD8+ (IRI).

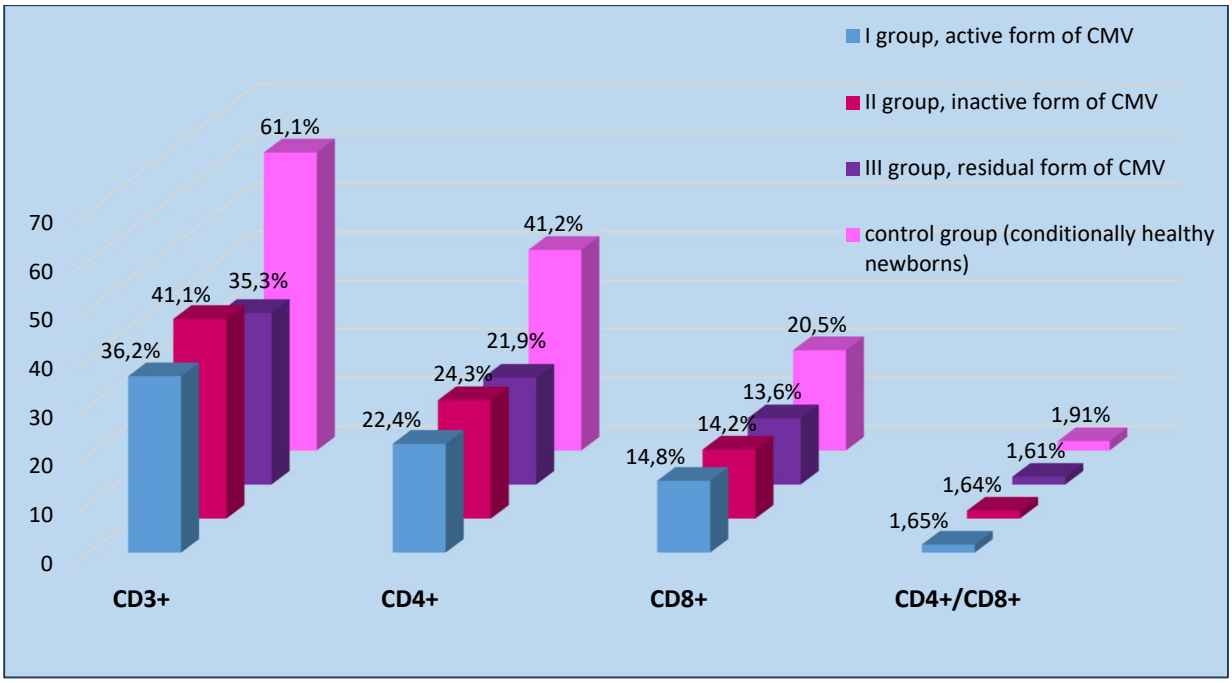


Fig. 2. *Comparative data on cellular immunity in newborns with CMV infection*

In newborns with an active form of cytomegalovirus infection (CMVI), the IRI level decreased to 1.65% in Group I, 1.64% in Group II, and 1.61% in Group III ($p>0.05$), due to a decrease in the values of T-suppressors and T-helpers, indicating immunosuppression. Thus, the comparative analysis of various T-lymphocyte populations in newborns with CMVI in the main groups indicates significant disruptions in the cellular component of immunity. It should be noted that in the induction of a specific immune response, a crucial regulatory role belongs directly to T-cells, specifically their regulatory subpopulations. According to literature data, T-cells produce a range of biologically active substances (interferon, suppressing the activity of viruses and serving as a powerful regulator of the proliferation and differentiation of all blood-forming cellular elements). Given the above and based on our research, it can be concluded that the reduction of T-cells contributes to the formation of disruptions in the mentioned biologically active substances. Thus, the state of immunosuppression underlying the pathogenesis of CMVI involves a sharp suppression of T-lymphocyte functions. Statistically significant reduction in T-lymphocyte function indicates the need for the development of a comprehensive therapy using immunomodulatory agents. Our research shows that the reduction of CD4+ leads to a decrease in the phagocytic activity of macrophages and neutrophils, and, in turn, CD4+ is capable of suppressing the immune response. The assessment of the cellular immune status allows us to conclude that newborns with CMVI experience immunosuppression of the T-cell component of immunity, which ultimately leads to the formation of immune deficiency of varying severity.

Conclusion:

1. Newborns typically exhibit a generalized cytomegalovirus infection with multi-organ involvement and a variety of clinical manifestations.
2. Generalized cytomegalovirus infection is accompanied by immunosuppression of the cellular component (deficiency of T-lymphocytes carrying CD4+ and CD8+ markers; decrease in the immune-regulatory index), ultimately leading to the development of an immune-deficient state.
3. Newborns with generalized cytomegalovirus infection show lymphocytosis, monocytosis, anemia, and increased transaminase activity in peripheral blood.

XÜLASƏ

Sitomeqalovirus infeksiyası olan yeni doğulan uşaqlarda hücəriyyətli immunitetin xüsusiyyətləri

C.F. Qurbanova[1], S.F. Əli-zadə[1], A.S. Əkbərova[2], D.T. Dadaşova[1], X.F. Əliyeva[1]
[1]Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu,
[2]Lənkəran Perinatal Mərkəzi,
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *yeni doğulmuş uşaq, immun sistemi, viruslar, sitomeqalovirus infeksiyası, hüceyrə immuniteti*

Bizim apardığımız elmi tədqiqatda 284 sayda yenidoğulmuş uşaq daxil edilmişdir. 110 sayda (38,7%) yenidoğulmuş körpədə CMV infeksiyası aşkar olunmuşdur. Anamnestik məlumatların təhlili göstərdi ki, bütün analar fəsadlı mamalıq-ginekoloji anamnezə malikdirlər.

Tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, yenidoğulmuş uşaqlarda CMV infeksiyası poliorqan və polimorf təzahürlərlə xarakterizə olunur. CMVİ-nın immunoloji xüsusiyyətlərini müəyyən etmək üçün yenidoğulmuş körpələrdə hüceyrə immuniteti araşdırılmışdır.

Qenerilizə şəklində gedən sitomeqalovirus infeksiyası hüceyrə immunosupressiyası ilə müşayiət olunur (CD4+; CD8+ markerləri daşıyan T-limfositlərin çatışmazlığı; immunorequlyator indeksinin azalması). Nəticədə bu immun çatışmazlığı vəziyyətinin inkişafına gətirib çıxarır. Periferik qanda CMVİ ilə olan yenidoğulmuş uşaqlarda limfositoz, monositoz, anemiya və transaminazların aktivliyinin artması müşahidə olunur.

РЕЗЮМЕ

Особенности клеточного иммунитета у новорожденных детей с цитомегаловирусной инфекцией

Д.Ф. Курбанова[1], С.Ф. Али-заде[1], А.С. Акперова[2], Д.Т. Дадашева[1], Х.Ф. Алиева[1]
[1]Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии,
[2]Ленкоранский Перинатальный Центр
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *новорожденный, иммунная система, вирусы, цитомегаловирусная инфекция, клеточный иммунитет*

Нами были обследованы 284 новорожденных детей. У 110(38,7%) новорожденных детей выявлена ЦМВИ. Анализ анамнестических данных показал, что все матери имели отягощенный акушерский анамнез.

Результаты проведенных исследования показали, что для новорожденных характерна генерализованная ЦМВИ с полиорганностью и полиморфностью клинических проявлений. Для выявления нарушений и определения иммунологических особенностей при ЦМВИ новорожденным младенцам оценивали клеточный иммунитет. Генерализованная цитомегаловирсуная инфекция сопровождается иммуносупрессией клеточного звена (дефицит Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4+; CD8+; снижение иммунорегуляторного индекса), что в конечном итоге приводит к развитию иммунодефицитного состояния. Для новорожденных с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией в периферической крови наблюдается лимфоцитоз, моноцитоз, анемия, повышение активности трансаминаз.

REFERENCES

1. Andronaco, D.W. Congenital Cytomegalovirus and Hearing Loss. // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. - 2020 May; -vol. 49(3), - p. 293-304. PMID: 32259513 doi: 10.1016/j.jogn.2020.02.005.
2. Bardanzellu, F.; Fanos, V.; Reali, A. Human Breast Milk-acquired Cytomegalovirus Infection: Certainties, Doubts and Perspectives. // Curr. Pediatr. Rev. - 2019, - vol.15, -p. 30-41.
3. Barton, M., Forrester, A.M., McDonald, J. Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. // Paediatr. Child. Health. - 2020, - vol. 25, - p.395-396.
4. Marsico, C.; Aban, I.; Kuo, H.; James, S.; Sanchez, P.; Ahmed, A.; Arav-Boger, R.; Michaels, M.; Ashouri, N.; Englund, J.; et al. Blood viral load in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. // J. Infect. Dis.- 2019, - vol.219, -p. 1398-1406.

5. Messinger, C.J., Lipsitch, M., Bateman, B.T., He, M. et al. Association Between Congenital Cytomegalovirus and the Prevalence at Birth of Microcephaly in the United States. // JAMA Pediatr. 2020.
6. Pesch, M.H., Kuboushek, K., McKee, M.M. et al. Congenital cytomegalovirus infection. // BMJ 2021; - vol. 373:n1212 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n1212 (Published 03 June 2021)
7. Shoham, A.B., Schlesinger, Y., Miskin, I., Kalderon, Z. et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence among women at childbearing age, maternal and congenital CMV infection: policy implications of a descriptive, retrospective, community-based study. // Israel Journal Health Policy Res.- 2023 Apr 25;12(1):16. doi: 10.1186/s13584-023-00566-9. PMID: 37098565
8. Thigpen, J. Congenital Cytomegalovirus-History, Current Practice, and Future Opportunities. // Neonatal. Netw. - 2020, - vol. 39, - p. 293-298.
9. Zhang, Xin-Yan, Fang, Feng. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. // Chin. Med. J. (Engl), - 2019 Sep 5; - vol. 132(17), - p. 2109-2118. PMID: 31433331

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н.М. Камилова, Г.С. Мамедова
Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Акушерства-гинекологии,
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *хроническая артериальная гипертония, преэклампсия, среднее артериальное давление, макроэлементы- натрий, калий, хлор, магний, кальций*

Гипертензивные состояния во время беременности осложняют течение беременности и родов в пределах 5-35%, являются одной из главных причин возникновения материнской и перинатальной патологии [1-3]. На протяжении нескольких лет международные ассоциации и сообщества акушеров-гинекологов совместно с кардиологами разрабатывают основополагающие рекомендации для диагностики, и вытекающие из достоверной диагностики лечебно-профилактические мероприятия [4-6].

Также следует учитывать, что повышение артериального давления может явиться причиной вторичной артериальной гипертензии, гестационной гипертензии и преэклампсии [7,8]. Проведение дифференциальной диагностики между вышеперечисленными заболеваниями необходимо, так как от этого зависит тактика ведения беременности с повышенным артериальным давлением [9-11].

Во время беременности минеральный обмен матери должен адаптироваться к повышенной потребности в элементах, создаваемой плодом и плацентой [12,13]. Дефицит калия, натрия, кальция и хлорида связан с различными состояниями здоровья во время беременности, начиная от сократительной способности гладких мышц, мышечного спазма, болей в теле и заканчивая учащенным сердцебиением, затрудненным дыханием, сердечной аритмией, которая может привести к остановке сердца или параличу дыхательных мышц, почечной недостаточности. Следовательно, оценка электролитов сыворотки в различные триместры беременности может дать полезные рекомендации для изучения физиологических и патологических изменений во время беременности. Это исследование предназначено для оценки уровня электролитов в три триместра беременности.

Калий (K^+) является основным внутриклеточным катионом. Регуляция внутриклеточно-внеклеточного градиента имеет решающее значение для жизни, поскольку она является основным фактором, определяющим напряжение мембраны, следовательно, изменения уровня K^+ в плазме могут иметь фатальные последствия [14,15].

Натрий активно участвует в обменных процессах клеток, поддерживает кислотно-щелочной баланс, активирует пищеварительные ферменты. У беременных замедленно выведение хлорида натрия. Накопление в тканях хлоридов, способствует задержке воды в организме беременных. Склонность к задержке хлорида натрия и воды особенно заметна во 2-ой половине беременности. При нормально протекающей беременности большой задержки хлоридов и воды не бывает, и жидкость быстро выводится почками [16-18].

Во время беременности наблюдается снижение концентрации общего кальция в сыворотке крови. Уровни кальция в сыворотке матери поддерживаются во время беременности, а потребности плода удовлетворяются за счет повышенной кишечной абсорбции, которая удваивается с 12 недель беременности. Однако пиковая потребность в кальции приходится на третий триместр [19-24].

Магний (Mg), антагонист кальция, является вторым наиболее важным внутриклеточным катионом после калия. Дефицит магния во время беременности может привести к гипертонии, преэклампсии, болезненным сокращениям мышц и мигрени. Кроме того, дефицит Mg увеличивает риск преждевременных родов, гестационного диабета и нарушений роста плода. Повышенное потребление магния во время беременности связано с увеличением массы тела

при рождении. Магний и кальций являются важными ко-факторами различных ферментативных процессов и водного баланса в клетках. Эти микроэлементы играют важную роль в тонусе и сокращении гладких мышц сосудов и, следовательно, жизненно важны для регуляции кровяного давления [25-29].

Состояние механизмов регуляции макро- и микроэлементов при беременности является одним из перспективных направлений в современной медицинской науке [30]. По данным литературы, не только патологическое течение беременности, но и физиологическое, сопровождается выраженной перестройкой наряду с гормональным, иммунным и др. комплексами также и минеральный обмен. До настоящего времени отсутствуют сведения о возможных механизмах нарушения течения беременности, именно в зависимости от макро- и микроэлементов. Однако, безусловно, что они влияют на развитие фетоплацентарной недостаточности, нарушения развития со стороны плода, развитию гипертензивных состояний, преэклампсии и преждевременных родов, а также при экстрагенитальной патологии, сопровождающей беременность, в том числе и артериальная гипертензия [30].

Цель исследования: сравнить уровни макроэлементов (натрий, калий, хлор, магний, кальций) в сыворотке крови у беременных при хронической артериальной гипертонии (ХАГ), с преэклампсией и беременных с нормальным артериальным давлением.

Материал и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами обследовано 100 беременных за период с 2019 по 2021 года. Критерием включения в исследование явились беременные с артериальной гипертонией.

Группы были распределены следующим образом. В основную группу(I) вошли 60 пациенток с ХАГ, группу сравнения (II группа) составили 30 пациенток с преэклампсией и в контрольную группу (III группа) вошли 20 здоровых пациенток.

Всем пациенткам, согласно существующим стандартам акушерского обследования, произведены клинические и лабораторные исследования. Рандомизация осуществлялась по возрасту, социальным факторам, сопутствующим гинекологическим и экстрагенитальным заболеваниям.

Количественный элементный анализ сыворотки крови выполнен для 8-ми элементов: K, Na, Cl, Ca, Mg, Se методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (спектрометр ICPMS 7700e, Intertech. Corp., USA). Процедура анализа включала предварительную минерализацию пробы по способу сухого озоления микроволновой минерализацией проб (MARS-5, Intern. Equip. Trading Ltd., USA); в качестве внутреннего стандарта применяли Sc. Для контроля правильности результатов анализа использовали метод варьирования навески.

Полученные результаты были обработаны с использованием современных пакетов прикладных программ статистического анализа. Разницу значений принимали статистически значимой при $p < 0,05$. Сравнительную оценку проводили с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney (U), критерию Wilcoxon (W) и критерия Student для независимых выборок (t). Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ MS EXCEL, SPSS и STATISTICA (версия 10.0).

Результаты

Было проведено детальное исследование выделенных макроэлементов по триместрам (таблица 1).

Таблица 1.
Сравнение показателей ионов (K+, Na+, Cl-, Ca+, Mg+) по триместрам в изучаемых группах (средние показатели)

Группы больных	**Ионы /триместр**		
	I	**II**	**III**
	K+		
n=50	3,26±0,15	2,85±0,22	1,40±0,26
n=30	4,29±0,34	4,74±0,27	4,94±0,25
n=20	78,47±11,28	73,53±7,18	62,25±6,76
Достоверность	$^{I}p<0,001$	$^{II}p<0,001$	$^{III}p<0,001$
	Na+		
n=50	153,08±2,94	157,92±3,04	230,72±13,78
n=30	151,83±3,68	157,20±3,08	177,53±7,41
n=20	54,87±11,97	50,41±6,76	46,13±5,03
Достоверность	$^{I}p_{(50/30)}>0,050$ $^{I}p_{(50/20)}<0,001$ $^{I}p_{(30/20)}<0,001$	$^{II}p_{(50/30)}>0,050$ $^{II}p_{(50/20)}<0,001$ $^{II}p_{(30/20)}<0,001$	$^{III}p<0,001$
	Cl-		
n=50	111,68±3,09	131,58±33,42	146,28±14,37
n=30	99,27±1,72	100,90±0,92	103,50±0,82
n=20	99,70±1,38	101,05±0,99	103,20±1,01
Достоверность	$^{I}p_{(50/30)}<0,001$ $^{I}p_{(50/20)}<0,010$ $^{I}p_{(30/20)}>0,050$	$^{II}p_{(50/30)}<0,001$ $^{II}p_{(50/20)}<0,001$ $^{II}p_{(30/20)}>0,050$	$^{III}p_{(50/30)}<0,001$ $^{III}p_{(50/20)}<0,001$ $^{III}p_{(30/20)}>0,050$
	Ca+		
n=50	2,78±0,19	3,12±0,42	3,90±0,21
n=30	3,02±0,04	2,84±0,04	2,78±0,05
n=20	2,35±0,03	2,41±0,05	2,47±0,04
Достоверность	$^{I}p<0,001$	$^{II}p<0,001$	$^{III}p<0,001$
	Mg+		
n=50	0,61±0,05	0,51±0,05	0,21±0,04
n=30	0,39±0,05	0,29±0,05	0,12±0,02
n=20	0,73±0,03	0,79±0,03	0,85±0,04
Достоверность	$^{I}p<0,001$	$^{II}p<0,001$	$^{III}p<0,001$

Примечание: p<0,001 - наблюдаются статистические различия
p>0,05 - статистические различия отсутствуют

В I триместре, по уровню ионов K+ при сравнении показателей, в изучаемых группах больных (n=50 и n=30, n=50 и n=20, n=30 и n=20) отмечались статистически значимые различия (p<0,001). Критерий T соответственно составлял – $^{I}T_{(50/30)}$= -15,895, $^{I}T_{(50/20)}$ = -29,832, $^{I}T_{(30/20)}$= -29,403.Во II триместре между группами больных по уровню ионов K+ отмечались статистически значимые различия ($^{II}T_{(50/30)}$=-32,553, $^{II}T_{(50/20)}$= -44,006, $^{II}T_{(30/20)}$= -42,819, p<0,001). В III триместре между группами по уровню ионов K+ статистическая достоверность различий составляла p<0,001, критерий имел соответственно значения $^{III}T_{(50/30)}$= -60,533 и $^{III}T_{(50/20)}$= -40,238, $^{III}T_{(30/20)}$= -37,890.

В I триместре по уровню ионов Na+ между основной и группой сравнения статистические различия не отмечались ($^{I}T_{(50/30)}$ = 1,581, p=0,12, p>0,050). При сравнении уровня ионов Na+ в контрольной с основной и группой сравнения отмечались статистические различия – $^{I}T_{(50/20)}$ =36,250, $^{I}T_{(30/20)}$ =35,136 (p<0,001).Во II триместре по уровню ионов Na+ между основной и группой сравнения статистические различия не отмечались ($^{II}T_{(50/30)}$=1,020, p=0,312, p>0,050). При сравнении уровня ионов Na+ в контрольной с основной и группой сравнения отмечались статистические различия – $^{II}T_{(50/20)}$ =68,418, $^{II}T_{(30/20)}$ =66,249 (p<0,001).В III триместре по уровню ионов Na+ между

исследуемыми группами статистическая достоверность различий имела степень p<0,001, критерий соответственно имел значения $^{III}T_{(50/30)}$=22,425, $^{III}T_{(50/20)}$= 82,044, $^{III}T_{(30/20)}$= 74,688.

В I триместре между наблюдаемыми группами по уровню ионов Cl- статистически значимые различия отмечались при сравнении основной группы с группой сравнения и контролем (соответственно $^{I}T_{(50/30)}$ =25,532, $^{I}T_{(50/20)}$= 22,408, p<0,001), но не отмечались между группой сравнения и контроля ($^{I}T_{(30/20)}$= -1,154, p=0,256, p>0,050). Во II триместре по уровню ионов Cl- при сравнении основной группы с группой сравнения и контролем отмечались статистические различия ($^{II}T_{(50/30)}$=6,487, $^{II}T_{(50/20)}$=6,452, p<0,001), но не отмечались между группой сравнения и контроля ($^{II}T_{(30/20)}$= -0,536, p=0,595, p>0,050). В III триместре по уровню ионов Cl- при сравнении основной группы с группой сравнения и контролем отмечались статистические различия ($^{III}T_{(50/30)}$=21,000, $^{III}T_{(50/20)}$=21,076, p<0,001). но не отмечались между группой сравнения и контроля ($^{III}T_{(30/20)}$=1,111, p=0,274, p>0,050).

В I триместре между наблюдаемыми группами по уровню ионов Ca+ отмечались статистически значимые различия ($^{I}T_{(50/30)}$ =-8,311, $^{I}T_{(50/20)}$= 15,413, $^{I}T_{(30/20)}$= 61,17, p<0,001).Во II триместре по уровню ионов Ca+ между наблюдаемыми группами отмечались статистически значимые различия ($^{II}T_{(50/30)}$=4,774, $^{II}T_{(50/20)}$=11,925, $^{II}T_{(30/20)}$= 31,255, p<0,001). В III триместре по уровню ионов Ca+ между наблюдаемыми группами также отмечались статистически значимые различия ($^{III}T_{(50/30)}$=35,687, $^{III}T_{(50/20)}$=46,032, $^{III}T_{(30/20)}$=23,697, p<0,001).

В I триместре между наблюдаемыми группами по уровню ионов Mg+ отмечались статистически значимые различия ($^{I}T_{(50/30)}$ =17,994, $^{I}T_{(50/20)}$= -11,742, $^{I}T_{(30/20)}$= -26,615, p<0,001).Во II триместре по уровню ионов Mg+ между наблюдаемыми группами отмечались статистически значимые различия ($^{II}T_{(50/30)}$=18,660, $^{II}T_{(50/20)}$=-25,668, $^{II}T_{(30/20)}$= -40,773, p<0,001). В III триместре по уровню ионов Mg+ между наблюдаемыми группами отмечались статистически значимые различия ($^{III}T_{(50/30)}$=11,451, $^{III}T_{(50/20)}$=60,559, $^{III}T_{(30/20)}$=-76,158, p<0,001).

Таблица 2.

Внутригрупповое сравнение показателей ионов (K+, Na+, Cl-, Ca+, Mg+) по триместрам (средние показатели)

Триместры	**Группы больных / Химические элементы**		
	n=50	**n=30**	**n=20**
	K+		
I	3,26±0,15	4,29±0,34	78,47±11,28
II	2,85±0,22	4,74±0,27	73,53±7,18
III	1,40±0,26	4,94±0,25	62,25±6,76
Достоверность	^{50}p<0,001	^{30}p< 0,001	^{20}p$_{I/II}$ <0,010 ^{20}p $_{I/III}$ <0,001 ^{20}p $_{II/III}$ <0,001
	Na+		
I	153,08±2,94	151,83±3,68	54,87±11,97
II	157,92±3,04	157,20±3,08	50,41±6,76
III	230,72±13,78	177,53±7,41	46,13±5,03
Достоверность	^{50}p<0,001	^{30}p< 0,001	^{20}p$_{I/II}$ < 0,010 ^{20}p $_{I/III}$ <0,001 ^{20}p $_{II/III}$ <0,010
	Cl-		
I	111,68±3,09	99,27±1,72	99,70±1,38
II	131,58±33,42	100,90±0,92	101,05±0,99
III	146,28±14,37	103,50±0,82	103,20±1,01
Достоверность	^{50}p$_{I/II}$ < 0,001 ^{50}p $_{I/III}$ <0,001 ^{50}p $_{II/III}$ <0,010	^{30}p < 0,001	^{20}p < 0,001
	Ca+		
I	2,78±0,19	3,02±0,04	2,35±0,03

II	3,12±0,42	2,84±0,04	2,41±0,05
III	3,90±0,21	2,78±0,05	2,47±0,04
Достоверность	$^{50}p < 0,001$	$^{30}p < 0,001$	$^{20}p < 0,001$
	Mg+		
	0,61±0,05	0,39±0,05	0,73±0,03
	0,51±0,05	0,29±0,05	0,79±0,03
	0,21±0,04	0,12±0,02	0,85±0,04
Достоверность	$^{50}p < 0,001$	$^{30}p < 0,001$	$^{20}p < 0,001$

Примечание: p<0,001, p<0,010- наблюдаются статистические различия
p>0,05 - статистические различия отсутствуют

Результаты статистической обработки уровня ионов K+ в основной группе (n=50) выявили наличие статистически значимых различий между триместрами. Соответственно между I и II триместрами критерий составил $^{50}T_{I/II}$=13,443, между I и III триместрами – $^{50}T_{I/III}$ =46,558, между II и III триместрами – $^{50}T_{II/III}$= 28,315 (p<0,001). Уровень ионов K+ в группе сравнения (n=30) статистически значимо различался по триместрам. Соответственно между I и II триместрами критерий составил $^{30}T_{I/II}$= -12,198, между I и III триместрами – $^{30}T_{I/III}$ = -11,887, между II и III триместрами – $^{30}T_{II/III}$= -5,869 (p<0,001). Уровень ионов K+ в контрольной группе (n=20) статистически значимо различался по триместрам. Соответственно между I и II триместрами критерий составил $^{20}T_{I/II}$= 3,507 (p=0,002, p<0,010), между I и III триместрами – $^{20}T_{I/III}$ = 4,627, между II и III триместрами – $^{20}T_{II/III}$= 4,251 (p<0,001).

Результаты статистической обработки уровня ионов Na+ в основной группе (n=50) выявили наличие статистически значимых различий между триместрами. Соответственно между I и II триместрами критерий составил $^{50}T_{I/II}$= -12,510, между I и III триместрами – $^{50}T_{I/III}$ = -39,851, между II и III триместрами – $^{50}T_{II/III}$= -38,149 (p<0,001). Уровень ионов Na+ в группе сравнения (n=30) статистически значимо различался по триместрам ($^{30}T_{I/II}$= -11,166, $^{30}T_{I/III}$ = -18,068, $^{30}T_{II/III}$= -14,586 (p<0,001). Уровень ионов Na+ в контрольной группе (n=20) статистически значимо различался по триместрам. Соответственно между I и II триместрами критерий составил $^{20}T_{I/II}$= 3,033 (p=0,007, p<0,010), между I и III триместрами – $^{20}T_{I/III}$ = 3,714 (p=0,001, p<0,001), между II и III триместрами – $^{20}T_{II/III}$= 3,698 (p=0,002, p<0,010).

Результаты статистической обработки уровня ионов Cl- в основной группе (n=50) выявили наличие статистически значимых различий между триместрами. Соответственно между триместрами критерий составил $^{50}T_{I/II}$= -4,449, $^{50}T_{I/III}$ = -16,972 (p<0,001), $^{50}T_{II/III}$= -2,965 (p=0,005, p<0,010). Уровень ионов Cl- в группе сравнения (n=30) статистически значимо различался по триместрам ($^{30}T_{I/II}$= -10,053, $^{30}T_{I/III}$ = -17,093, $^{30}T_{II/III}$= -11,163 (p<0,001).Уровень ионов Cl- в контрольной группе (n=20) статистически значимо различался по триместрам ($^{20}T_{I/II}$= -6,110, $^{20}T_{I/III}$ = -11,877, $^{20}T_{II/III}$= -8,459 (p<0,001).

В основной группе (n=50) между триместрами по уровню ионов Ca+ были выявлены статистически значимые различия ($^{50}T_{I/II}$= -9,448, $^{50}T_{I/III}$ = -37,315, $^{50}T_{II/III}$= -15,272 (p<0,001).Уровень ионов Ca+ в группе сравнения (n=30) статистически значимо различался по триместрам ($^{30}T_{I/II}$= 19,282, $^{30}T_{I/III}$ = 18,868, $^{30}T_{II/III}$= 7,852 (p<0,001).Уровень ионов Ca+ в контрольной группе (n=20) статистически значимо различался по триместрам ($^{20}T_{I/II}$= -8,373, $^{20}T_{I/III}$ = -17,880, $^{20}T_{II/III}$= -8,028 (p<0,001).

Уровень ионов Mg+ в основной группе (n=50) по триместрам статистически значимо различался ($^{50}T_{I/II}$= 11,979, $^{50}T_{I/III}$ = 44,391, $^{50}T_{II/III}$= 32,766 (p<0,001).Уровень ионов Mg+ в группе сравнения (n=30) статистически значимо различался по триместрам ($^{30}T_{I/II}$= 10,532, $^{30}T_{I/III}$ = 25,160, $^{30}T_{II/III}$= 18,331 (p<0,001).Уровень ионов Mg+ в контрольной группе (n=20) статистически значимо различался по триместрам ($^{20}T_{I/II}$= -8,109, $^{20}T_{I/III}$ = -13,229, $^{20}T_{II/III}$= -13,484 (p<0,001).

Обсуждение

Проведенное исследование дополняет значение этиологических факторов развития артериальной гипертензии во время беременности и может повлиять на профилактику и лечение с помощью минеральных добавок в дородовой период. Гипертензивные расстройства беременных связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью [18,20]. Данное исследование было проведено с целью оценить уровни K^+,Na^+, Ca^{2+} и Mg^{2+},

Cl^- в сыворотке крови у беременных с артериальной гипертонией и преэклампсией по сравнению с таковым при нормальной беременности. Наши результаты показали, что уровни K^+, Na^+, Ca^{2+} и Mg^{2+},Cl^- в сыворотке крови значительно различаются в зависимости от формы гипертензивных состояний и триместров беременности.

Повышение кальция приводит к сокращению гладких мышц кровеносных сосудов и, следовательно, к увеличению сосудистого сопротивления, что приводит к повышению систолического и диастолическое артериальное давление. Наблюдение низких уровней Ca^{2+} и Mg^{2+} согласуется с другими исследованиями в связи с гипертоническими расстройствами во время беременности [20,25]. Вероятная теория этого наблюдения может заключаться в том, что, когда уровень кальция в сыворотке снижается, уровни внутриклеточного кальция увеличиваются.

Ряд авторов оспаривают роль кальция и микроэлементов в повышении артериального давления, в том числе и при гипертензивных состояниях. Они основываются на то, что, хотя уровни кальция и магния немного ниже, не выявлено существенной разницы между женщинами с преэклампсией и нормальными, здоровыми беременными женщинами [24].

По данным зарубежных исследователей отмечается снижение уровня натрия в сыворотке как при преэклампсии, так и при гипертензии, вызванной беременностью, по сравнению с беременными и небеременными женщинами с нормальным артериальным давлением [27]. При гипертензивных состояниях происходит изменение транспорта натрия через клеточные мембраны, приводящее к внесосудистому накоплению натрия со снижением уровня натрия в плазме. Однако другие исследования не обнаружили существенных изменений в уровнях натрия в сыворотке крови у больных преэклампсией и ХАГ по сравнению с нормальными беременными женщинами [28].

В различных исследованиях сообщалось о статистически незначительном изменении уровня калия в сыворотке крови у беременных с преэклампсией и гипертонической болезнью по сравнению с беременными женщинами с нормальным давлением [29]. Однако, по данным других авторов, было выявлено значительно сниженный уровень калия в сыворотке крови у беременных с артериальной гипертензией по сравнению с нормальными беременными женщинами и предположили, что повышенный уровень натрия в сыворотке и сниженный уровень калия в сыворотке являются патологическими причинами гипертонии во время беременности [30]. Авторы пришли к выводу, что диета с низким содержанием калия в сочетании с диетой с нормальным содержанием натрия может вызвать задержку натрия и, следовательно, развитие гипертонии.

Учитывая данные зарубежной литературы, определение профиля натрия и калия в сыворотке крови при преэклампсии по сравнению с нормальной беременностью не дает окончательных результатов. Эти электролиты, по-видимому, играют роль в вазомоторной активности во время беременности и, возможно, играют роль в патофизиологии преэклампсии (ПЭ).

Предполагается, что повышенный риск гипертензивных расстройств во время беременности связан с биологическими изменениями. Однако многое еще предстоит определить в отношении электролитного дисбаланса, особенно при хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Насколько снижение уровней K^+, Mg^{2+} и повышение Na^+, Cl^-, Ca^{2+} в сыворотке связано с повышенным риском развития гипертонии во время беременности? На каком сроке беременности нарушение нормальной концентрации электролитов влияют на повышение артериального давления и/или протеинурии? Какая концентрация электролитов является прогностическим индексом для прогноза развития ХАГ и ПЭ? Для решения необходимо проведение в дальнейшем расширенных исследований.

Заключение

В проведенной научной работе были определены уровни натрия, калия, хлора, кальция и магния в сыворотке крови у женщин с ХАГ и ПЭ, которые значительно отличаются как от показателей при физиологической беременности, так и при данных заболеваниях. Это может указывать на причинно-следственную связь между этими электролитами и гипертонией во время беременности. Это помогает понять патофизиологический процесс гипертонии во время беременности, а также разработать и усовершенствовать существующие стратегии профилактики этого заболевания.

XÜLASƏ

Arterial hipertenziyada makro- və mikroelementlərin öyrənilməsinin proqnostik əhəmiyyəti

N.M. Kamilova, G.S. Məmmədova
Azərbaycan Tibb Universiteti
Mamalıq və ginekologiya kafedrası
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *xroniki arterial hipertenziya, preeklampsiya, orta arterial təzyiq, makroelementlər - natrium, kalium, xlor, maqnezium, kalsium*

Hamiləlik dövründə hipertenziv vəziyyətlər ana, döl və neonatal xəstələnmə və ölüm riskinin artması ilə əlaqələndirilir. Əvvəlki (xroniki) hipertoniya ilə hamiləliyin 20 həftəsindən sonra (preeklampsiya) inkişaf edən və adətən doğuşdan sonra 6 həftə ərzində yox olan hipertenziv vəziyyətini ayırd etmək vacibdir. Tədqiqatın məqsədi xroniki arterial hipertoniya, preeklampsiya və normal qan təzyiqi olan hamilə qadınların qan zərdabında makroelementlərin (natrium, kalium, xlor, maqnezium, kalsium) səviyyəsini müqayisə etmək olmuşdur. Material və metodlar: 2019-2021-ci illər arasında 100 hamilə qadını müayinə edilmişdir. Tədqiqat üçün daxil edilmə meyarları yüksək qan təzyiqi olan hamilə qadınlar idi. Alınan nəticələr müasir statistik analiz proqram paketlərindən istifadə etməklə işlənmişdir. Dəyərlər arasındakı fərq $p<0.05$-də statistik əhəmiyyətli olaraq qəbul edildi. Makroelementlər göstəricilərinin müqayisəli qiymətləndirilməsi qeyri-parametrik Mann-Uitney testi (U), Vilcokson testi (W) və müstəqil nümunələr üçün Student testindən (t) istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Məlumatların statistik təhlili MS EXCEL, SPSS və STATISTICA (versiya 10.0) proqram paketindən istifadə etməklə aparılmışdır. Tədqiqat hamiləlik dövründə arterial hipertenziyanın inkişafında etioloji amillərin əhəmiyyətini artırır və prenatal dövrdə mineral əlavələrlə profilaktika və müalicəyə təsir göstərə bilər.

SUMMARY

Prognostic value of macro- and micronutrient studies in arterial hypertension

N.M. Kamilova, G.S. Mammadova
Azerbaijan Medical University,
Department of Obstetrics-Gynecology,
Baku, Azerbaijan

Keywords: *chronic arterial hypertension, preeclampsia, mean blood pressure, macronutrients-sodium, potassium, chlorine, magnesium, calcium*

Hypertensive disorders during pregnancy are associated with an increased risk of morbidity and mortality in the mother, fetus and newborn. It is important to distinguish between pre-existing (chronic) hypertension and hypertensive conditions that develop after 20 weeks of pregnancy (preeclampsia) and usually resolve within 6 weeks after delivery. Objective of the study was to compare the levels of macronutrients (sodium, potassium, chlorine, magnesium, calcium) in the blood serum of pregnant women with chronic arterial hypertension, preeclampsia and pregnant women with normal blood pressure. Research materials and methods: To achieve this goal, we examined 100 pregnant women from 2019 to 2021. The criteria for inclusion in the study were pregnant women with high blood pressure. The obtained results were processed using modern statistical analysis software packages. The difference in values was considered statistically significant at $p< 0.05$. A comparative assessment of macronutrient indicators was carried out using the nonparametric Mann-Whitney criterion (U), the Wilcoxon criterion (W) and the Student criterion for independent samples (t). Statistical data analysis was carried out using the MS EXCEL, SPSS and STATISTICA software package (version 10.0). The study adds to the importance of etiological factors in the development of arterial hypertension during pregnancy and may influence prevention and treatment with mineral supplements in the prenatal period.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, et al. Hypertension inwomen of reproductive age in the United States: NHANES1999–2008. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e36171.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 11221131.
3. ACOG practice bulletin no. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.
4. Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, et al. Consensus bundle on severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2017; 46: 776–787.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2018; 138: e426-e483.
6. Seely EW and Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2014; 129: 1254-1261.
7. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):1492-1495
8. Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Jan;73(1):119-130.
9. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. SAGE Open Med. 2019 Apr 10;7:2050312119843700. doi:10.1177/2050312119843700. PMID: 31007914; PMCID: PMC6458675.
10. Ishikawa T, Obara T, Nishigori H, Miyakoda K, Ishikuro M, Metoki H, Ohkubo T, Sugawara J, Yaegashi N, Akazawa M, Kuriyama S, Mano N. Antihypertensives prescribed for pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Dec;27(12):1325-1334.
11. Katigbak C, Fontenot HB. A Primer on the New Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of Hypertension. Nurs Womens Health. 2018 Aug;22(4):346-354.
12. Arvizu M., Bjerregaard A.A., Madsen M.T., Granström C., Halldorsson T.I., Olsen S.F., Gaskins A.J., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A., Chavarro J.E. Sodium Intake during Pregnancy, but Not Other Diet Recommendations Aimed at Preventing Cardiovascular Disease, Is Positively Related to Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J. Nutr.* 2019:nxz197. doi: 10.1093/jn/nxz197. in press.
13. Asayama K., Imai Y. The impact of salt intake during and after pregnancy. *Hypertens. Res.* 2018;41:1-5. doi: 10.1038/hr.2017.90.
14. Darragh-Hickey C., Flowers K..C, Shipman A.R, Allen G.T., Kaur S., Shipman K.E. Investigative algorithms for disorders affecting plasma chloride: a narrative review. J Lab Precis Med 2022;7:22.
15. *Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women.* World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2013.
16. Hanzlik R.P., Fowler S.C., Fisher D.H. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005;313:1217-1222. doi: 10.1124/jpet.104.081893.
17. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah Á.N., Torloni M.R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;10:CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub5.
18. Sun X., Li H., He X., Li M., Yan P., Xun Y., Lu C., Yang K., Zhang X. The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens. Pregnancy.* 2019;38:129–139. doi: 10.1080/10641955.2019.1593445.
19. Bortolotto M.R., Francisco R.P.V., Zugaib M. Resistant Hypertension in Pregnancy: How to Manage? *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20:63. doi: 10.1007/s11906-018-0865-z.
20. Cormick G., Ciapponi A., Cafferata M.L., Belizán J.M. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015:CD010037. doi: 10.1002/14651858.CD010037.pub2.
21. Uddin SMN, Haque M, Barek MA, Chowdhury MNU, Das A, Uddin MG, Islam MS. Analysis of serum calcium, sodium, potassium, zinc, and iron in patients with pre-eclampsia in Bangladesh: A

case-control study. Health Sci Rep. 2023 Feb 2;6(2):e1097. doi: 10.1002/hsr2.1097. PMID: 36761032; PMCID: PMC9895321.
22. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. J Am Soc Hypertens. 2018;12:579.
23. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
24. Richards D., Lindow S., Carrara H., Knight R., Haswell S., Van der Spuy Z. A comparison of maternal calcium and magnesium levels in pre-eclamptic and normotensive pregnancies: an observational case–control study. BJOG: Int J Obstet Gynaecol. 2014;121: 327-336
25. Chawla N, Shah H, Huynh K, Braun A, Wollocko H, Shah NC. The Role of Platelet-Activating Factor and Magnesium in Obstetrics and Gynecology: Is There Crosstalk between Pre-Eclampsia, Clinical Hypertension, and HELLP Syndrome? Biomedicines. 2023 May 2;11(5):1343. doi: 10.3390/biomedicines11051343. PMID: 37239015; PMCID: PMC10216284.
26. Gomes F, Ashorn P, Askari S, Belizan JM, Boy E, Cormick G, Dickin KL, Driller-Colangelo AR, Fawzi W, Hofmeyr GJ, Humphrey J, Khadilkar A, Mandlik R, Neufeld LM, Palacios C, Roth DE, Shlisky J, Sudfeld CR, Weaver C, Bourassa MW. Calcium supplementation for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: current evidence and programmatic considerations. Ann N Y Acad Sci. 2022 Apr;1510(1):52-67. doi: 10.1111/nyas.14733. Epub 2022 Jan 8. PMID: 35000200; PMCID: PMC9306576.
27. Ebenezer OwusuDarkwa, Robert Djagbletey, Charles AntwiBoasiako, George Aryee, Daniel Sottie & Alexander Akowuah | Udo Schumacher (Reviewing Editor) (2017) Serum sodium and potassium levels in preeclampsia: A case-control study in a large tertiary hospital in Ghana, Cogent Medicine, 4:1, DOI: 10.1080/2331205X.2017.1376898
28. Tabara Y, Takahashi Y, Kumagai K, Setoh K, Kawaguchi T, Takahashi M, et al. Descriptive epidemiology of spot urine sodium to potassium ratio clarified close relationship with blood pressure level: the Nagahama study. J Hypertens. 2015;33:2407-13.
29. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P,Wielgosz A, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med. 2014;371:601-11.
30. Jackson SL, Cogswell ME, Zhao L, Terry AL, Wang CY, Wright J, et al. Association between urinary sodium and potassium excretion and blood pressure among adults in the united states: national health and nutrition examination survey, 2014. Circulation. 2018;137:237-46.

VAXTINDAN QABAQ DOĞUŞ TƏHLÜKƏSİ DİAQNOZU İLƏ HOSPİTALİZASİYA OLUNAN HAMİLƏLƏRDƏ KLİNİK-ANAMNESTİK RİSK FAKTORLARIN TEZLİYİ

N.A. Şahbazova, R.M. Məmmədova, N.S. Səmədova, T. Kərimova, L.R. Süleymanova
Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *vaxtından qabaq doğuş, erkən doğuşların risk faktorları, hamiləliyin nəticələri*

Erkən doğuşlar (ED) mənfi perinatal nəticələrin, həmçinin perinatal ölümlərin tezliyi səbəbindən əsas tibbi-sosial və demoqrafik problem sayılır [Г. М. Савельева, 2015, В.Е.Радзинский, 2018, Frey H.A., 2016]. Hələ də bütün dünyada erkən doğuşlarla bağlı mövcud problemlər öz həllərini tapmayıb [Arora C.P., Kacerovsky M., Zinner B., Ertl T. Et all, 2016]. Dünyada erkən doğuşların tezliyi regiondan asılı olaraq 5%-dən 18%-dək dəyişir. Erkən doğuşların ən yüksək faizin rastgəlməsi aşağıdakı ölkələrə aiddir: Braziliya (14,7%), Hindistan (13,8%), ABŞ (12,7%), Nigeriya (16,8%). Erkən doğuşların ən aşağı faiz göstəriciləri aşağıdakı ölkələrdə rast gəlinir: Çin (3,5%), İsveç (5,6%), Finlyandiya (5,2%), Yaponiya (5,4%) [Радзинский В.Е., 2018]. Bütün ölkələrdə son 20 il ərzində vaxtından qabaq doğuşların artması müşahidə olunur [Butali A., 2016, Suff N., Story L., Shennan A., 2019] [1-3].

Əsas məsələlərdən biri erkən doğuşların düzgün diaqnostikasıdır. Bir çox tədqiqatların nəticəsinə əsasən demək olar ki, qadınların 33%-ə qədəri erkən doğuş şübhəsi ilə bağlı problemlərə görə xəstəxanaya yerləşdirilirlər. Amma xəstəxanaya yerləşdirilmiş hamilə qadınların 85%-ə qədəri növbəti 7 gün ərzində doğuş etmirlər [Melchor J.C. et al., 2018]. Bunlar kortikosteroidlər və tokolitiklər, antibiotiklər, uşaqlıq boynunda tikişlər, pessari, progesteron dərmanları və s. kimi lazımsız və potensial olaraq zərərli müalicə metodlarına gətirib çıxarır.

Erkən doğuşlara həsr olunmuş çoxsaylı araşdırmaların aparılmasına baxmayaraq, bu günədək erkən doğuş riskinin meydana gəlməsini hamiləliyin 22-37-ci həftələrində hesablamağa imkan verən əsaslandırılmış alqoritm yoxdur. Bizim ölkəmizdə qarnının aşağı hissəsindəki ağrılardan və digər simptomlardan şikayət edən bütün hamilələr müşahidələrin aparılması üçün stasionarda yerləşdirilir. Onların çoxunda erkən doğuş 14 gün ərzində baş vermir. Amma bu qadınlar stasionarda müalicə alırlar (nəinki qadınların özünə, hətta dölə də mənfi təsir göstərən antibiotiklər, spazməleyhinə preparatlar, ß-mimetiklər, qlükokortikoidlər). Erkən doğuş təhlükəsi olan qadınların diaqnostikası, müalicəsi və xəstəxanaya yerləşdirilməsi barədə dəqiq məsləhətlər yoxdur. Azərbaycanda 2021-ci ildən etibarən icbari tibbi sığortanın tətbiq edildiyini nəzərə alaraq, hamilələrin lazım olmadığı halda stasionar şəraitində müalicəsinin aparılması dövlət tərəfindən ayrılan maddi vəsaitlərin əlavə artırılması deməkdir. Belə halda bu problem nəinki tibbi, həmçinin sosial-iqtisadi probleminə çevirir. Yuxarıda sadalananlar erkən doğuş klinikalı hamilə qadınlara daha yaxşı diaqnostik yanaşmaların axtarılmasının vacibliyinə dəlalət edir [4-7].

Tədqiqatın məqsədi.

Tədqiqatın məqsədi vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi diaqnozu ilə stasionara daxil olan hamilələrdə klinik-anamnestik risk faktorların tezliyinin öyrənilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları.

Məqsədə nail olmaq üçün 2022-ci il ərzində ETMGİ-in Hamiləlik Patologiya Şöbəsinə "Vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi" diaqnozu ilə daxil olan bütün hamilələr müayinə olunmuşdur. Risk faktorları əsas kimi nəzərə alaraq tematik kartalar tərtib edilmişdir və araşdırmalar aparılmışdır. Cəmi 265 hamilə müayinədən keçmişdir, onlar əsas qrupu təşkil ediblər. Hestasiya müddətindən asılı olaraq bu qadınlar 3 yarımqrupa bölünmüşdür:

I yarımqrup – 22-27 həftəlik hamiləlik – 81 qadın (30,6%)

II yarımqrup – 28-33 həftəlik hamiləlik – 136 hamilə (51,3%)

III yarımqrup – 34-37 həftəlik hamiləlik – 48 hamilə (18,1%).

Kontrol qrupu həmin hestasiya müddətində olan doğuş təhlükəsi olmayan və vaxtında azad olunan 50 hamilə qadın təşkil etmişdir.

Bütün müayinə olunan hamilələrdə erkən doğuşların əsas risk faktorların olması öyrənilmişdir. Onların arasında sosial risk amilləri xüsusi diqqət mərkəzində olmuşdur. Bu risk faktorlara aşağıdakılar daxil edilmişdir: hamilənin yaşı (18 yaşa qədər və 35-dən yuxarı), bədən-çəki indeksi (18-dən aşağı və 25-dən yuxarı), zərərli vərdişlərin olması (tütünçəkmə, narkotiklərin və alkoqolun istifadəsi), ailədə və işdə stress faktorun olması, depressiya, yaşayışın sosial-iqtisadi durumun aşağı olması və s. Eyni zamanda ətraflı mamalıq və ginekoloji anamnezin qiymətləndirilməsi aparılmışdır. Bu amillərdən aşağıdakılarına fikir verilirdi: erkən doğuşların anamnezdə olması, doğuşlar arası intervalın 6 aydan az olması, anamnezdə sonsuzluq və onun müalicəsində yardımçı reproduktiv texnologiyaların istifadəsi, serviko-vaginal infeksiyaların, abortların, uşaqlıqdaxili və uşaqlıq boynunda cərrahi əməliyyatların, əvvəlki doğuşların travmatik olması, uşaqlığın fibromioması, uşaqlığın müxtəlif anadangəlmə anomaliyaların olması və s. Hazırki hamiləliyin fəsadları və ağırlaşmaları da təhlil edilmişdir: çoxdöllülük, döl yanı mayenin vaxtında əvvəl axması, çoxsululuq, azsululuq, I-ci və II-ci trimestrlərin qanaxmaları, hipertenziv vəziyyətlər, bakterial vaginoz və s.

Bütün hamilələrdə somatik statusun vəziyyəti qiymətləndirilmişdir, əsasən: böyrək və sidik yolların infeksiyaları, endokrin xəstəlikər, metabolik pozulmalar, trombofiliyalar, ürək-damar və tənəffüs sistemlərin xəstəlikləri, virus və bakterial mənşəli infeksion xəstəliklərin hestasiya müddətində kəskinləşməsi.

Alınan nəticələrin statistik işlənməsi qeyri-parametrik Uayt kriterisinin və Pirson χ^2 kriterisinin köməyi ilə aparılmışdır.

Alınan nəticələr və müzakirə

Aparılan təhlil nəticəsində məlum oldu ki, hamilələrin yaşı 17-54 yaş arasında olmuşdur, orta yaş 32,5. Yaşa görə hamilələrin paylanması aşağıda göstərilir:

20 yaşa qədər – 43 hamilə (16,2%)
20-30 yaş arası – 86 hamilə (32,4%)
30-40 yaş arası – 84 hamilə (31,7%)
40 yaşdan yuxarı – 52 hamilə (19,6%)

İlk hamilələr - 37%, təkrar hamilə qadınların faizi isə - 63% təşkil etmişdir. Bakıda yaşayanlar 114 qadın (43%), Azərbaycanın regionlardan 151 hamilə olmuşdur (57%). ETMGİ-da qeydiyyatda olanlar 28% (76 nəfər), Bakının digər doğuşayardım müəsissələrində qeydiyyatda olanların faizi 33% (88), regionların qadın məsləhətxanalarda qeydiyyatda olanların faizi – 23,7% (63), nəzarətdə olmayanlar isə - 15,4% (38) təşkil etmişdir.

Bütün hamilələrdə vaxtından qabaq doğuş üzrə əsas risk amilləri və onların tezliyi öyrənilib. Aparılan tədqiqatın nəticələri aşağıdakı cədvəl 1-də göstərilir. Kliniko-anamnestik risk faktorlarının təhlili göstərdi ki, 50,2% erkən doğuş üzrə müxtəlif risk faktorları aşkar edilmişdir və onların arasında anamnezdə erkən doğuş (3 dəfədən tez), çoxdöllülük (3 dəfə tez, 2-dən çox uşaqlıqdaxili müdaxilələrin olması, hazırkı hamiləlik zamanı ağırlaşmalar (kəskin infeksiyaların olması, preeklampsiya, döl qişaların vaxtından qabaq cırılması, 1-ci və 2-ci trimestrlərin qanaxmaları – 2 dəfəyə qədər tez), bədən çəkisinin aşağı indeksi və piylənmə kimi amillər daha tez-tez rast gəlinmişdir.

Cədvəl 1.
Erkən doğuş üzrə kliniko-anamnestik risk faktorların tezliyi

Kliniko-anamnestik risk faktorları	**əsas qrup n=265**	**kontrol qrup n=50**	**P**
	Say %	**Say %**	
Anamnezdə erkən doğuş	88 33,2	5 10	<0,001
Anamnezdə 2-dən çox uşaqlıqdaxili müdaxilələr (qaşınma, abort və s.)	96 36,2	9 18	<0,01
Doğuş arası interval 6 aydan az	46 17,4	6 12	<0,05
Uşaqlığın anomaliyaları	30 11,3	2 4	<0,05
İnduksiya olunmuş hamiləlik	70 26,4	5 10	<0,05
Hamilənin yaşı 18-dən aşağı və 35-dən çox	62 23,4	9 18	<0,05
BÇİ > 35 ya <18	82 30,9	6 12	<0,01
Çoxdöllü hamiləlik	48 18,1	3 6	<0,001

Anada somatik xəstəliklər (xr hipertenziya, endokrinopatiyalar, böyrəkxəstəlikləri və s.)	56 21,1	5 10	<0,05
Hazırkı hamiləlikdə ağırlaşmalar (vaginal qanaxma, suların axması, preeklampsiya)	66 24,9	7 14	<0,01
Uşaqlığın fibromioması, uşaqlıqda çapıq	84 31,7	11 22	<0,05
Hazırkı hamiləlikdə kəskin infeksiyaların olması (qrip, Covid-19, cinsi yolla keçən infeksiyalar)	68 25,7	6 12	<0,01
2-dən çox risk faktorların müştərək olması	92 34,7	7 14	<0,001
Risk faktorların olmaması	132 49,8	14 28	<0,01

Təqdim olunan cədvələ əsasən qeyd etmək lazımdır ki, hamilədə bir neçə risk faktorların müştərək olması erkən doğuş riskini artırır (2 dəfədən çox).

Mamalıq-ginekoloji anamnezin təhlili göstərdi ki, uşaqlıqda çapığın olması və müxtəlif üsullarla sonsuzluğun müalicə fonunda baş tutmuş hamiləlik zamanı vaxtından qabaq doğuş riskini kontrol qrupla müqaisədə 1,3 və 2,6 dəfəyə qədər artır.

Somatik statusun öyrənilməsi nəticəsində məlum oldu ki, əsas qrupda ananın ekstragenital xəstəliklərin tezliyi kontrol qrupla müqaisədə 2 dəfə tez rast gəlinmişdir. Ekstragenital xəstəliklərin srtukturun təhlili göstərdi ki, böyrək və sidik yolların xəstəlikləri 9,3% qadınlarda, ürək-damar patologiyaları – 6,7%, endokrin xəstəlikləri – 8,7%, mədə-bağırsaq sistemin xəstəlikləri – 4,7%, digar – 6,7% hallarda aşkar edilmişdir.

Beləliklə, müayinə olunmuş hamilələrin əksəriyyətini təkrar hamilələr təşkil etmişdir, stasionara daxil olanların hər beş qadının birində fəsadlaşmış somatik status aşkarlanmışdır və hər ikisindən birində vaxtından qabaq doğuş üzrə müxtəlif risk faktorları mövcüd olmuşdur, yəni onlar əvvəlcədən bu patologiya üzrə yüksək risk qrupunda olmuşdular. Eyni zamanda demək lazımdır ki, 49,8% hallarda, vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi diaqnozla stasionara daxil olan hamilələrdə erkən doğuş üzrə risk faktorları olmamışdır, lakin buna baxmayaraq onlar bu diaqnozla mamalıq stasionara daxil olmuşdular.

Müayinə olunmuş qadınlarda biz öz tədqiqatda hamiləliyin nəticələri və doğuşların baş vermə müddətlərini öyrəndik.

Məlum oldu ki, stasionara hospitalizasiya olunmuş hamilələrdə 100 (37,7%) qadında hamiləlik vaxtından qabaq sonlandırılmışdır, onlardan 58-də (22%) – hamiləlik ilk 2 həftə stasionarda olan müddət ərzində sonlandırılmışdır, digər 42 nəfərdə (15,7%) isə - evə yazılandan sonra müxtəlif hestasiya dövrlərdə. Digar 165 qadında (62,3%) – hamiləlik vaxtında və fəsadsız başa çatmışdır. Erkən doğuşların hestasiya müddətinin təhlili göstərdi ki, hamiləlik əsasən 28-33 (49 nəfər - 49%) pozulmuşdur, 22-27 həftələrdə - 28 nəfərdə (28%) və 34-37 həftələrdə erkən doğuşla nəticələnmişdir (23nəfər – 23%).

Vaxtından qabaq doğuş baş verən qadınlarda (100 hamilə) klinik-anamnestik risk faktorların təhlili aparılmışdır. Məlum oldu ki, 100 hamilədən risk faktorların olmaması – 33 (33%) nəfərdə aşkarlanmışdır, digər erkən doğuş olan 67 hamilədə (67%) - müxtəlif risk faktorları aşkar olunmuşdur, onlardan daha tez-tez rast gəlinən aşağıdakılar olmuşdur: çoxdöllü hamiləlik – 33 nəfərdə (49,3%), anamnezdə erkən doğuş olanlar – 56 nəfər (83,5%), hamiləlik zamanı müxtəlif ağırlaşmalar – 34 nəfərdə (50,7%), uşaqlığın inkişaf anomaliyalar – 14 nəfər (20,8%), aşağı və yuxarı bədən-çəki indeksi – 20 nəfərdə (30%), uşaqlığın mioması – 22 nəfərdə (32,8%), anada somatık xəstəliklər – 18 nəfərdə (26,9%), müştərək 2-dən çox risk faktorların olması – 36 nəfərdə (53,7%).

Alınan nəticələri yekunlaşdırıb aşağıdakıları demək olar:

- Mamalıq stasionara vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi diaqnozla 51,3% hallarda hamiləliyin 28-33 həftəsində və 30,6% hallarda – 22-27 həftəsində hamilələr hospitalizasiya olunur.
- Hospitalizasiya olunmuş hamilələrin əksəriyyəti – 20-40 yaş diapazonda (64,1%) və təxminən hər 5 qadından biri (19,6%) – 40 yaşdan yuxarı olan hamilələrdir, hansılar ki, müxtəlif birincili səviyyəli səhiyyə müəssisələrində həkim mama-ginekoloqun nəzarətində olmuşdur (84,6%).
- Vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi diaqnozu ilə mamalıq stasionara hospitalizasiya olunmuş hamilələrin 49,8%-də erkən doğuş üzrə klinik-anamnestik risk faktorları olmamışdır və onlar vaxtından qabaq doğuş üzrə yüksək risk qrupuna daxil edilməmişdir. Eyni zamanda erkən doğuş üzrə klinik-anamnestik risk faktorların olması heç də vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi demək deyil və 50 % hallarda bu qrup qadınlarda hamiləlik vaxtında və fəsadsız başa çatmışdır.
- Mamalıq stasionara vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi diaqnozla hospitalizasiya olan hamilələrin cəmi 37,7% hallarda hamiləlik erkən doğuşla

nəticələnmişdir, onlardan ilk 2 həftə stasionarda olan müddətdə yalnız 22%-da, digar 15,7% -da - evə yazılandan sonra müxtəlif hestasiya dövrlərdə.

- Erkən doğuşlar 67% hallarda klinik-anamnestik risk faktorları olan hamilələrdə baş vermişdir, əsasən 28-33 hestasiya müddətində (49%) və daha çox anamnezdə vaxtından qabaq doğuş (83,5%), çoxdöllü hamiləlik (49,3%) və mamalıq ağırlaşmaları olan qadınlarda (50,7%).

Beləliklə, aparılan tədqiqat göstərdi ki, çox vaxt vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi diaqnozu əsassız qoyulur və lazımsız hospitalizasiyaya, tokolitik və hormonal terapiyaya səbəb olur, bu da bəzi hallarda dölə və anaya mənfi təsir göstərir. Bunu nəzərə alaraq vaxtından qabaq doğuşların proqnostik tərəfdən daha sübutlu və əhəmiyyətli erkən markerlərin axtarışını davam etmək lazımdır, həm klinik-anamnestik, həm də laborator. Yeni yanaşma erkən hospitalizasiyanın qarşısını alacaq və ölkəmiz sığorta şəraitdə olduğu halda həm tibbi, eləcə də sosial-iqtisadi tərəfindən əhəmiyyətli olacaq.

РЕЗЮМЕ

Частота клинико-анамнестических факторов риска преждевременных родов у беременных госпитализированных по поводу угрозы преждевременных родов

Н.А. Шахбазова, Р.М. Мамедова, Н.С. Самедова, Т. Керимова, Л.Р. Сулейманова
НИИ Акушерства и Гинекологии МЗ Баку, Азербайджанской Республики

Ключевые слова: *преждевременные роды, факторы риска, исходы беременности*

Частота преждевременных родов в мире варьирует в зависимости от региона в пределах 5-18%. Проблема ранней диагностики и прогноза преждевременных родов до сих пор актуальна и до конца не решена. Было осбледовано 265 беременных поступивших в акушерский стационар с диагнозом угроза преждевременных родов (основная группа) и 50 беременных, родивших своевременно (контрольная группа). Проанализированы возраст, сроки гестации, факторы риска преждевременных родов и исходы беременности у всех обследованных. Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу методами вариационной статистики с применением для сравнения критерия Пирсона Хи квадрат. Результаты исследования показали, что у 49,8% пациенток основной группы клинико-анамнестические факторы риска отсутствовали. Преждевременные роды наступили из 265 женщин только у 37,7% пациенток с угрозой преждевременных родов, из них в первые 2 недели – у 22%, у 15,7% -

SUMMARY

The frequency of clinial and anamnestic risk factors for preterm birth in pregnant women hospitalized for the threeat of preterm birth

N.A. Shahbazova, R.M. Mammadova, N.S. Samadova, T. Karimova, L.R. Suleymanova
Scientific-research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan

Key words: *preterm birth, risk factors, pregnancy outcomes*

The frequency of preterm births in the world varies depending on the region within 5-18%. The problem of early diagnosis of preterm birth is still relevant and has not been fully resolved. We examined 265 pregnant women admitted to the obstetric hospital with a diagnosis of threatened preterm birth (main group) and 50 pregnant women who delivery in a timely manner (control group). We analyzed age, gestational age, risk factors for preterm birth and pregnancy outcomes in all examined women. The obtained data were subjected to statistical analysis by methods of variation statistics using Pearson test for comparison. The results of the study showed that in 49,8% of patients of the main group no were clinical and anamnestic risk factors. Out of 265 women, premature birth occurred only in 37,7% of patients, of which in the first 2 weeks in 22%, in 15,7% - at various gestation periods after discharge from the hospital. In 67% of cases, preterm birth occurred in women with various clinical and anamnestic risk factors, mainly at 28-33 weeks of gestation (49%), in

в различные сроки гестации после выписки из стационара. В 67% случаев преждевременные роды произошли у женщин с различными клинико-анамнестическими факторами риска, в основном в сроки гестации 28-33 нед (49%), у беременных с преждевременными родами в анамнезе (83,5%), многоплодной беременностью (49,3%) и пациенток с различными осложнениями настоящей беременности (50,7%).

pregnant women with a history of preterm birth (83,5%), multiple pregnancy (49,3%) and patients with various complication of this pregnancy (50,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Преждевременные роды (диагностика, тактика ведения) //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2015. - № 1 (7). - С. 31-39.
2. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н, Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А., Т.В. Преждевременные роды - нерешенная мировая проблема //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2018. - №. Приложение 3 (21). -С. 55-64.
3. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. - WB Saunders, 2016. -Т. 21. - №. 2. - С. 68-73.
4. Arora C.P., Kacerovsky M., Zinner B., Ertl T., Ceausu I., Rusnak I., Shurpyak S., Sandhu M., Hobel C.J., Dumesic D.A., Vari S.G. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers //Croat Med J. - 2015. - Т. 56. - №. 2. - С. 119-127.
5. Butali A., Ezeaka C., Ekhaguere O., Weathers N., Ladd J., Fajolu I., Ryckma, K. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria //Pan African Medical Journal. - 2016. - Т. 24. - №. 1.
6. Suff N., Story L., Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? //Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. - WB Saunders, 2019. - Т. 24.- №. 1. - С. 27-32.
7. Melchor J.C., Khalil A., Wing D., Schleussner E., Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and phIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis //Ultrasound Obstet Gynecol. - 2018. - Т. 52. - №. 4. - С. 442-451.

AZƏRBAYCANDA NEONATAL SKRİNİNQİN TƏTBİQİ

K.Z. Nəbiyeva, E.C. Bağırova, S.T. Əliyeva, V.Ə. Hüseynova
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *neonatal skrininq, daban testi, irsi və anadangəlmə xəstəliklər, ana və uşaq sağlamlığı*

Neonatal skrininq xəstə körpələrdə klinik əlamətlər təzahür edənədək diaqnoz qoymağa, risk qrupunda olan uşaqları müəyyənləşdirməyə, vaxtında müalicənin başlanmasına və ağır anamnezi olan ailələrdə perinatal diaqnostikanın təşkil olunmasına zəmin yaradır. Bu isə öz növbəsində uşaq əlilliyinin və genetik mübadilə pozulmaları ilə bağlı ölüm hallarının sayının azalmasına səbəb olur.

Bəzi anadangəlmə və irsi xəstəliklər uşaq doğulduqdan sonra ilk günlərdə özünü heç bir əlamətlə büruzə vermir və ya kliniki simptomları spesifik olmur. Letal nəticə və ağır əlilliklərə yol verməmək məqsədilə bəzi irsi patologiyaların erkən aşkarlanması üçün effektiv üsullar işlənib hazırlanmışdır. Bu sahədə ən sadə və perspektiv üsul – yenidoğulmuşların kütləvi müayinələri - yəni neonatal skrininqdir.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) tövsiyəsi ilə yenidoğulmuşların skrininqi uşaqlar üçün vacib olan testlər siyahısına daxil edilib. Daban testi yenidoğulmuşların dabanından qan nümunəsi götürülməklə həyata keçirilir. Belə ki, qan nümunəsi vaxtında doğulan və qidalanmağa başlayan uşaqlardan doğuşdan iki gün sonra, vaxtından qabaq doğulan uşaqlardan isə 1 həftə sonra götürülür. Analizlər Perkin Elmer GSP aparatında həyata keçirilir. Neonatal skrininqin GSP sistemi tam dəqiqlik və etibarlılığı təmin edir.

Skrininq əsnasında 5 irsi xəstəliyin aşkarlanması mümkündür. Bura anadangəlmə hipotireoz, fenilketonuriya, qalaktozemiya, adrenogenetal sindrom və mukovissidoz xəstəlikləri aiddir.

Anadangəlmə hipotireoz - qalxanabənzər vəzin funksiyasının zəifləməsi nəticəsində uşağın psixi və fiziki inkişafının ləngiməsinə səbəb olur, hormonal müalicə nəticəsində inkişaf ləngiməsi bərpa olunur. Dərman təyini individual olaraq seçilir. Anadangəlmə hipotireozun rastgəlmə tezliyi 1:4000-ə dir.

Fenilketonuriya - amin turşuların, xüsusilə də fenilalanin metabolizminin pozulması nəticəsində yaranan irsi fermentopatiyalardan biridir. Xəstəlik aşkar olunduqda həkim tərəfindən uzunmüddətli pəhriz təyin olunur. Feniloketonuriyanın yayılma tezliyi ortalama 1:10000-dir.

Qalaktozemiya - karbohidrat mübadiləsinin pozulması nəticəsində, süd mədsulları və ana südü ilə qidalanma zamanı yaranır. Bu zaman daxili orqanlar qaraciyər, böyrəklər, sinir sistemi zədələnir. Qalaktozemiya 1:30000 - 1:60000 tezliyində rast gəlinir.

Adrenogenital sindrom - böyrəküstü vəz tərəfindən androgenlərin sintezinin artması nəticəsində yaranır. Vaxtında müalicə olunmazsa, cinsi inkişaf sürətlənir, boy inkişafı dayanır. Gələcəkdə sonsuzluğa qədər gətirib çıxara bilər. Adrenogenital sindromun rastgəlmə tezliyi 1:10000 - 1:15000 –nədir.

Mukovissidoz - tənəffüs orqanları və həzm sisteminin ekzokrin vəzlərinin zədələnməsinə səbəb olan genetik mutasiyadır. Xəstəliyin özünəməxsus xüsusiyyətlərindən biri xarici sekresiyaların qatılaşmasıdır. Mukovissidoz populyasiyada 1:2500 – 1:6000 -ə tezliklə rast gəlinir.

Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunda yenidoğulmuşlar arasında anadangəlmə və irsi xəstəliklərin erkən aşkarlanması məqsədilə 2022-ci ilin May ayından etibarən 19330 uşaq neonatal skrininqə cəlb olunub. Aparılan analiz nəticəsində heç bir körpədə xəstəlik aşkarlanmayıb. 605 (3.1%) uşaqda anadangəlmə hipotireoza şübhə olub, qan nümunələri təkrar yoxlanılıb şübhə təsdiqlənməyib. Mukovissidoza şübhəli olan 146 (0.8%) test təkrar müayinə olunmuş, cavablar neqativ çıxmışdır. Fenilketonuriya zamanı 43 (0.2%) analiz təkrar qoyulmuş şübhə təsdiqlənməmişdir.

Neonatal skrininqin icra olunduğu müddət ərzində 616 valideyn öz istəyi ilə testin icrasından imtina ediblər. Bu isə ümumi sayın 3.2 %-ni təşkil edir.

Qeyd edək ki, tibbi ədəbiyyatda "topuq testi" adlandırılan bu müayinələr İcbari Tibbi Sığorta üzrə Dövlət Agentliyi tərəfindən 2021-ci ildən icrasına başlanılan "Ana və uşaqların sağlamlığının yaxşılaşdırılmasına dair 2014-2022-ci illər üçün Dövlət Proqramı" və "Uşaqlara dair Strategiyanın həyata keçirilməsi üzrə 2020-2025-ci illər üçün Fəaliyyət Planı" çərçivəsində həyata keçirilir.

SUMMARY

Application of neonatal screening in Azerbaijan

K.Z. Nabiyeva, E.C. Bagırova, S.T. Aliyeva, V.A. Huseynova
Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology
Baku, Azerbaijan

Key words: *neonatal screening, heel test, hereditary and congenital diseases*

The article presents bioethical principles and requirements in the implementation of the organizational stage of the state program for neonatal screening in Azerbaijan. An important informational support to the population on understanding the goals of neonatal screening from the perspective of preventing hereditary metabolic diseases and childhood disabling pathology is indicated.

РЕЗЮМЕ

Применение неонатального скрининга в Азербайджане

К.З. Набиева, Е.Дж. Багирова, С.Т. Алиева, В.А. Гусейнова
Научно - Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии
Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *неонатальный скрининг, пяточная проба, наследственные и врожденные заболевания, здоровье матери и ребенка*

В статье представлены биоэтические принципы и требования при реализации организационного этапа государственной программы неонатального скрининга в Азербайджане. Показана важная информационная поддержка населения в понимании целей неонатального скрининга с позиций профилактики наследственных заболеваний обмена веществ и детской инвалидизирующей патологии.

ƏDƏBİYYAT

1. Баранов А.А, Намазова-Баранова Л.С, Альбицкий В.Ю. Профилактическая педиатрия — новые вызовы. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(2):7-10.
2. Васильева Т.Г. Нарушение обмена веществ: от синдрома до редкого заболевания // Pacific Medical Journal, 2017, No. 1, p.95-97.
3. Захарова Е.Ю. Программы массового скрининга: технические, социальные и этические вопросы. Медицинская генетика. 2006;3:21–23.
4. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Фохат. 2005. 364 с.
5. Кузьмичёва Н.А, Камененкова С.Г, Новиков П.В. Галактозе мия: диагностика и неонатальный скрининг. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2007;1:40-44.
6. Матулевич С.А. Первые результаты неонатального скрининга на муковисцидоз в Краснодарском крае. Мед. генетика. 2008. 10(2):36-40. 10
7. Нейсбит Д. Высокая технология, глубокая гуманность: Технологии и наши поиски смысла. Пер. с англ. А.Н Анваера. М.: АСТ. 2005. 381 с.
8. Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственныеболезни обмена веществ в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 5, 2012, с.5-1.
9. Новиков П.В. Неонатальный скрининг на наследственные болезни обмена веществ и его перспективы в Российской Федерации. М. 2013. 55 с.
10. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука 1997; 223.4. Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие. М: ГЭОТАР-медиа 2010; 624.
11. Тебиева И.С, Лагкуева Ф.К, Логачев М.Ф и др. Опыт мировой и отечественной практики неонатального скрининга на наследственные заболевания. Педиатрия. 2012;91(1):128-132.

12. Тищенко П, Юдин Б. Моральные проблемы современной генетики. Рабочие тетради по биоэтике. Сб. научных статей: Биоэтические проблемы геномики и этногенетики. М.: МГУ. 2006. Вып. 3. 41 с.
13. Холланд В, Стюарт С, Масперя К. Скрининг в Европе — основы политики. ВОЗ. 2008. 76 с.
14. Black H. Newborn screening report sparks debate in USA. Lancet. 2005;365(9469):1453-1454.
15. Cystic Fibrosis Mutation Database. http://www.genet.sickkids. on.ca/app (дата обращения: 24.10.2015).
16. Harms E., Olgemöller B. Neonatal Screening for Metabolic and Endocrine Disorders // Dtsch Arztebl Int. 2011 Jan; 108(1-2): 11-22.
17. Marshall L, Summar J. G. Screening Newborns' DNA. Why Not? Medscape. 2015. URL: http://www.medscape.com/viewarticle/ 838862?src=wnl_int_edit_tp10 (Available: 29.04.2015)
18. Marshall L, Summar J. G. Screening Newborns' DNA. Why Not? Medscape. 2015. URL: http://www.medscape.com/viewarticle/ 838862?src=wnl_int_edit_tp10 (Available: 29.04.2015).
19. Matt Demczko справочник MSD. Пользовательская версия // www.msdmanuals.com/ru/, 2018
20. Miller K. Genetic Screening. J. Med and Phil. 1999; 7:355-374.
21. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technol. Assess. 2004;8(11):1-12.
22. Passarge E. Color atlas of Genetics. Thieme. Stuttgart. New York 1995; 411.
23. Pons M.R., Visus F.S-V., Serra J.D. Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. Madrid 2007; 14.
24. Pourfarzam M., Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views //J Res Med Sci. 2013 Sep; 18(9): 801-8.
25. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8th edn, New York: McGraw-Hill 2001; 633.
26. Seibert D. Newborn Screening. 2007. URL: http://laboratorymanager.advanceweb.com/article/ newborn-screening.aspx?CP=2 (Available: 28.04.2015).
27. http://e-sehiyye.gov.az/az/s/707/

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ГЕНОМНЫЙ СКРИНИНГ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ

К.А. Мустафаева, Е.Е. Смирнова
НИИ Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *фенилкетонурия, врожденные нарушения метаболизма, геномный скрининг новорожденных, ген фенилаланингидроксилаза, фенилаланин, этнические группы*

Фенилкетонурия (ФКУ) является наиболее распространенным врожденным нарушением метаболизма аминокислот с глобальной распространенностью 1:10000 новорожденных [1]. В настоящее время ФКУ рассматривается как парадигма для всех врожденных ошибок метаболизма, являясь первым, получившим этиологическое объяснение, первым с успешным лечением (в форме контролируемой диеты, введенной Хорстом Бикелем в 1950-х годах), и первым, который был обнаружен с помощью программ скрининга новорожденных [1]. Таким образом, ФКУ по-прежнему широко рассматривается как триумф науки и медицины и как выдающийся пример их огромного потенциала по преобразованию жизни людей с наследственными расстройствами путем предотвращения их изнурительных клинических последствий. Предпосылкой и решающим элементом успеха является эффективная программа геномного скрининга новорожденных.

Генетический анализ является эффективным средством ранней этиологической диагностики, назначения лечения и пренатальной диагностики пациентов с ФКУ. Установлено, что ФКУ вызывается изменением гена фенилаланингидроксилазы (ФАГ). Этот ген помогает создать фермент, необходимый для расщепления фенилаланина (ФА).

Цель настоящей статьи: провести аналитический обзор современных данных литературы о гене фенилаланингидроксилазы и геномном скрининге по фенилкетонурии.

Электронный поиск выполнен по Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Web of Science, PubMed, Scopus в период 2017 - 2022 гг. Для поиска использовали следующие термины: новорожденные, фенилкетонурия, скрининг, ген фенилаланингидроксилаза, генотип.

В 1980-х и 1990-х годах зарождалась специальность медицинской генетики, а молекулярная биология позволила разработать ДНК-диагностику [2]. В то же время росло понимание зачастую большой вариабельности тяжести заболевания и его распространенности. За последние 50 лет были идентифицированы специфические патогенные варианты в генах и связанные с ними фенотипы, что позволило провести генетическое тестирование и скрининг [3]. Однако по мере того, как все больше бессимптомных новорожденных, подверженных риску генетического расстройства, были оценены и диагностированы, клиническое понимание сложности генетических заболеваний росло. К 2021 году установлены этиологии десятки редких заболеваний, что позволяет разработать специальные методы диагностики и лечения. На сегодняшний день установлена молекулярная основа 6925 заболеваний [3]. В общей сложности 4470 генов имеют болезнетворные варианты, что делает их поддающимися генетическому тестированию [3]. Первые базы данных о последовательностях генома в популяциях мира, т.е. база данных агрегации экзома и база данных агрегации генома продолжают развиваться, хотя они остаются ограниченными в своем представления редких вариантов патогенных заболеваний и разнообразных популяционных данных [4]. В настоящее время молекулярные тесты в неонатальном скрининге переходят от функционального тестирования с минимальными проблемами интерпретации результатов (например, TRECs- T-cell Receptor Excision Circles, Т-рецепторные эксцизионные кольца) к тестированию зародышевой линии для выявления целей, поддающихся медицинскому воздействию. Молекулярные тесты могут использоваться в сочетании с биохимическими тестами в качестве тестов второго уровня в алгоритме скрининга или для управления прогностическими значениями скринингов, снижения затрат на последующее наблюдение (ложноположительные скрининги) для семей и системы здравоохранения и

информирования о лечении экстренных ситуаций у новорожденных.

Идентифицировано более 1180 биаллельных вариантов гена ФАГ, расположенного на хромосоме 12q22–24.1 [1]. Эти аутосомно-рецессивные наследуемые варианты приводят к дефициту фермента ФАГ, который гидроксилирует ФА в тирозин с помощью кофактора (тетрагидробиоптерин; BH4), молекулярного кислорода и негемового железа [2]. Метаболическая картина весьма неоднородна, так как зависит от степени остаточной активности ФАГ и концентрации ФА в крови. Низкая остаточная активность фермента обычно приводит к повышению концентрации ФА в крови и более тяжелому клиническому фенотипу, если его не лечить [3].

Ген ФАГ был впервые клонирован в 1983 г. [5]. На сегодняшний день 564 мутации гена ФАГ (12q24) были внесены в базу данных Консорциума анализа мутаций ФАГ, из которых 60,5% являются миссенс-мутациями, 13,5% - мутациями делеции, 11% - мутациями сплайсинга и 5,0% - бессмысленными мутациями, вставками и молчащими мутациями. Мутации гена ФАГ демонстрируют значительные этнические и региональные различия [6]. Фенилаланингидроксилаза (EC1.14.16.1), печеночный фермент, который требует тетрагидробиоптерина (BH4) в качестве каталитического кофермента, отвечает за превращение ФА в L-тирозин [1]. Дефицит ФАГ приводит к повышению уровня фенилаланина в крови, жидкостях организма и нервной системе [1]. Одним из наиболее важных клинических симптомов дефицита ФАГ является умственная отсталость [1]. Другими распространенными симптомами являются непроизвольные и ритмичные движения, судороги, микроцефалия и кожные заболевания, такие как экзема, пигментация кожи и неприятный запах тела [1].

Исследования трехмерной структуры фермента ФАГ показывают, что он содержит четыре мономера. Каждый мономер имеет три структурных домена, включая регуляторный домен на аминоконце (аминокислоты 1-142), каталитический домен (аминокислоты 143-410) и домен тетрамеризации на карбоксильном конце (аминокислоты 452-411) (4). Ген ФАГ содержит 12 интронов и 13 экзонов, кодирующих 2,5 кб мРНК [7]. Наиболее протяженными экзонами и интронами являются экзон 13 и интрон 2, с 892 и 17874 п.н. соответственно [7]. До настоящего времени в гене ФАГ было идентифицировано более 520 мутаций [7]. В дополнение к мутациям, ген ФАГ имеет множество полиморфизмов, используемых при идентификации носителей и пренатальной диагностике [7]. Одним из частых исходов мутации гена ФАГ является ФКУ.

По оценкам A. Hillert et al. [8], во всем мире ФКУ страдает 0,45 миллиона человек, с глобальной распространенностью 1:23 930 живорождений (диапазон 1:4 500 [Италия]–1:125 000 [Япония]. Сравнение генотипов и метаболических фенотипов 16 092 пациентов с ФКУ выявило различия в тяжести заболевания в 51 стране из 17 регионов мира, при этом глобальное распределение фенотипов составило 62% классической ФКУ, 22% легкой ФКУ и 16% легкой гиперфенилаланинемии (ГФА). В Европе существует градиент в распределении генотипа и фенотипа, от классической ФКУ на востоке до легкой формы ФКУ на юго-западе и легкой гиперфенилаланинемии на юге. Ассоциированный с c.1241A>G (p.Tyr414Cys) генотип можно проследить от Северной до Западной Европы, от Швеции через Норвегию до Дании и Нидерландов. Частота классического ФКУ увеличивается от Европы (56%) через Ближний Восток (71%) до Австралии (80%). Из 758 вариантов ГФА c.1222C>T (p.Arg408Trp) (22,2%), c.1066−11G>A (IVS10−11G>A) (6,4%) и c.782G>A (p.Arg261Gln) (5,5%) были наиболее распространенными и ответственными за два распространенных генотипа: p.[Arg408Trp]; [Arg408Trp] (11,4%) и c.[1066−11G>A]; [1066−11G>A] (2,6%). Большинство генотипов (73%) были составными гетерозиготами, 27% были гомозиготными, а 55% из 3659 различных генотипов встречались только у одного индивидуума. Варианты ФАГ оценивались с использованием значения аллельного фенотипа и коррелировали с концентрациями ФА в крови до лечения (n = 6115) и результатами нагрузочного теста на тетрагидробиоптерин (n = 4381), что позволяет прогнозировать как фенотип на основе генотипа (88%), так и чувствительность к тетрагидробиоптерину (83%) [8]. Исследование A. Hillert et al. [8] показывает, что большие базы данных генотипов позволяют точно прогнозировать фенотип, позволяя правильно нацеливать терапию для оптимизации клинических результатов.

Сообщается, что p.Arg234Gln составляет 23% всех вариантов в Китае. Три дополнительных варианта p.Arg243Gln, c.611A>G и p.Arg241Cys (AF> 5%) также были распространены в Корее и

Тайване, что указывает на общность миграционных перемещений и эволюции среди этих национальностей. Распространенные варианты ФКУ в Европе, на Ближнем Востоке, в Латинской Америке и США были редкостью в азиатском населении [8].

Исследования, проведенные в Хачмазском районе Азербайджанской Республики, определили генетические формы ФКУ: в 4,3% случаев выявлялась у гомозигот, в 6,45% у гетерозигот. Частота мутантного гена варьировала в пределах 0,1129-0,930 [9].

Четыре из каждых 100 человек в Турции являются гетерозиготными носителями ФКУ [10]. F.N. Ozturk and T. Akin Duman [11] определили частоту вариантов гена ФАГ в турецкой популяции с ФКУ. У 433 пациентов с ФКУ ген ФАГ был исследован методом секвенирования следующего поколения. Варианты IVS10-11G>A, p.R261Q, p.A300S, p.A403V и p.T380, которые являются наиболее распространенными вариантами в этом исследовании, составили 45,9%. Было идентифицировано девять новых вариантов p.A34V, K73Qfs*4, R157H, R261S, p.T266I, p.S310P, T328A, p.F351I и K363N. Это исследование определяет наиболее распространенные варианты ФАГ в Турции и показывает, что ФКУ можно выявить до брака с помощью наборов для скрининга.

В Латвии наблюдается относительно однородный пул аллелей, вызывающих заболевание, с высокой распространенностью классической тяжелой формы ФКУ [12].

X. Wang et al. [13] диагностировали 181 пациента с ГФА от 1 до 957 новорожденных, что выражает заболеваемость 1:6873. Наиболее частыми мутациями ФАГ были c.728 C > A/ p.Arg243Gln (13,83 %), c.158G > A/ p.Arg53His (9,57 %), c.611 A > G/ p.Tyr204Cys (7,44 %)., и c.721 C > T/p.Arg241Cys (6,38 %).

Результаты исследования E. Hosseini et al. [14] подтверждают гетерогенность гена ФАГ и могут помочь в диагностике тестов для выявления носителей и пренатальной диагностики ФКУ у населения Ирана.

Молекулярное подтверждение стало важным в диагностическом алгоритме ГФА, поскольку доступны надежные методы, такие как секвенирование по Сэнгеру и, в последнее время, метод секвенирования следующего поколения. Однако эти стратегии имеют ряд недостатков, таких как длительное время получения результатов и необходимость интерпретации обнаруженных новых возможных вариантов неопределенной значимости. По этим причинам M. Tolve et al. [15] разработали метод анализа ряда известных мутаций, аналогичный тесту на мутации первого уровня, который используется в диагностических целях и для скрининга муковисцидоза на носительство. Авторы также применяли этот тест в качестве второго уровня неонатального скрининга на ГФА с использованием высушенных пятен крови. Таким образом, можно получить генотип примерно через 48 часов. Авторами были отобраны 18 мутаций с представленностью аллелей более 1%, что составляет 75% от общей частоты мутаций в итальянской популяции, но с высокой частотой обнаружения в других европейских популяциях: 70% в южной Германии, 68% в западной Германии, 76% в Дании и 68% в Швеции. Обнаружены 48% аллелей в Румынии, 63% в Польше только с одной мутацией нашей панели (p.Arg408Trp); в Болгарии две мутации (c.1066-11G>A, p.Arg408Trp) достигают 60% частоты обнаружения [15]. Используя метод минисеквенирования, авторы оптимизировали обнаружение 24 зондов (основная панель плюс панель управления) предложенного теста в четырех мультиплексных полимеразных цепных реакциях (ПЦР), за которыми следуют четыре реакции однонуклеотидного удлинения и четыре электроферограммы. Метод показал 100% чувствительность и 100% специфичность и успешно протестирован на засохших пятнах крови, что позволило применить его в качестве экспресс-теста для подтверждения раннего генотипирования после положительного неонатального скрининга. Этот анализ генотипа оказался быстрым и недорогим, и он способен охарактеризовать оба аллеля более чем у 50% субъектов с ФКУ. Предлагаемый метод интегрирует диагностический алгоритм, рекомендованный F.J. van Spronsen et al. [1], и которым пользуется скрининговый центр авторов. Учитывая хорошее качество теста, его применяли в качестве теста Линда второго уровня при скрининге новорожденных и скрининговых тестах на носительство. В этой связи, было успешно генотипировано 40 новорожденных с положительным результатом неонатального скрининга. Преимущества применения этого теста для скрининга новорожденных связаны с точностью, быстротой (два рабочих дня) и низкой стоимостью по сравнению с секвенированием генов.

После валидации теста четыре пары, в которых один из партнеров был субъектом с ФКУ, были генотипированы по запросу медицинского генетика. Скрининг партнеров на наиболее частую мутацию позволяет паре снизить репродуктивный риск и обратиться за соответствующей генетической консультацией. Применительно к скринингу на носительство отрицательный результат этого скрининга «первого уровня» снижает риск носительства в пять раз, с 1:50 до 1:250 [15].

В настоящее время государственные программы неонатального скрининга испытывают давление, требующее рассмотрения: того, как интегрировать геномный скрининг в популяцию у новорожденных. В этом контексте, а также наряду с текущим состоянием общественного здравоохранения и инфраструктуры здравоохранения, можно выделить несколько проблем.

Развивающиеся молекулярные технологии, такие как секвенирование с длительным считыванием, заполняют пробелы в последовательности генома человека, которые составляют примерно 15% генома в 'более полной' последовательности генома в 2004 году [16]. Было обнаружено более 100 генов и еще миллионы вариантов. По состоянию на 2021 год во вторичных результатах Американского колледжа медицинской генетики (ACMG- American College of Medical Genetics) насчитывается 73 гена v3.1 список геномных мишеней, подлежащих медицинскому воздействию, наиболее связанных с предрасположенностью к раку и сердечно-сосудистым заболеваниям, но список включает гены неонатального скрининга, для которых хорошо описаны действенные ювенильные или взрослые формы с поздним началом [17,18].

Платформы молекулярного тестирования, способные обнаруживать множество анализируемых веществ, такие как панели генов/вариантов и секвенирование следующего поколения неонатального скрининга, в настоящее время широко используются во 2-м уровне алгоритмов тестирования неонатального скрининга и последующего диагностического наблюдения. Секвенирование генома новорожденного могло бы предоставить больше информации о состоянии здоровья, чем текущая группа тестов. Потенциально он может быть использован для оказания медицинской помощи на протяжении всей жизни человека, предоставляя раннюю информацию как о поддающихся лечению детских заболеваниях, так и о состояниях, возникающих во взрослом возрасте [19]. Однако геномный скрининг находится на ранней стадии своего развития, со многими из тех же проблем с редкими заболеваниями, что и в неонатальном скрининге. Кроме того, он используется в течение всей жизни человека. Имеются ограниченные данные о случаях, объективно выявленных в общей популяции, и о широком спектре состояний, поддающихся медицинскому лечению, для которых оценка риска возможна после установления характеристик эффективности скринингового теста. Высокие положительные прогностические значения будут необходимы для минимизации высоких затрат на лабораторное и клиническое наблюдение. На другом конце спектра находятся частные варианты, настолько редкие, что исключают сравнение с другими случаями, но для которых терапия, адаптированная к данному варианту, становится реальностью. Если мы хотим воспользоваться открывающимися возможностями для выявления и лечения редких и очень редких генетических заболеваний, поддающихся медикаментозному лечению, для которых генетические варианты могут быть единственными доступными биомаркерами потребуется раннее секвенирование генома. По мере накопления данных о клинической значимости редких вариантов, которым не хватает специфичности в отношении тяжести сопутствующего заболевания и возраста начала, может быть показано, что некоторые варианты предрасполагают к поздней или ослабленной форме заболевания, которая, возможно, не была целью неонатального скрининга, если не поддается лечению в раннем возрасте. Опыт показал, что у некоторых пациентов с поздним началом болезни Помпе симптомы, требующие лечения, развиваются в детском возрасте. Чтобы сохранить фокус неонатального скрининга на выявлении новорожденных с состояниями, поддающимися лечению в раннем возрасте, либо улучшенные функциональные исследования, которые проясняют патогенную природу варианта, либо большие массивы данных, которые отвечают на этот вопрос, должны позволить адаптировать алгоритмы скрининга. Тем не менее, ключевым показателем пригодности состояния для скрининга новорожденных является результат подгруппы положительных по результатам скрининга случаев, пролеченных в ходе клинических испытаний, что привело к улучшению результатов. По

мере развития скрининга генома некоторые гены/варианты/состояния, вероятно, будут соответствовать требованиям для неонатального скрининга.

В настоящее время существует четыре частных предприятия (Геном Англия, SEMA4, Perkin Elmer и Fulgent) с тестами неонатального скрининга gene panel на рынке, но вне программ неонатального скрининга. Однако существует значительная вариабельность в их геномных мишенях, что говорит о необходимости отраслевых стандартов [20]. Genomics England в настоящее время планирует воспользоваться данными национального здравоохранения Великобритании для проведения пилотного исследования использования метода секвенирования генома следующего поколения на 200 000 новорожденных [21].

Трудно сравнивать людей с редкими генетическими заболеваниями, поскольку они различаются по частоте, тяжести, возрасту начала, распространенности, реакции на лечение и рискам его проведения. Изменчивый спектр проявления заболевания оставил неясными конечные точки, которые определяют, когда известно достаточно о скрининге на наличие заболевания-кандидата, чтобы официально оценить его эффективность через национальные органы, такие как Консультативный комитет по наследственным заболеваниям новорожденных и детей США, для возможного включения в панель скрининга. Кроме того, природа льгот, которые оправдывают неонатальный скрининг при том или ином заболевании, и кому они должны начисляться, оспариваются, поскольку наследование генетического заболевания затрагивает не только младенца, но и его нуклеарную и расширенную семью. Генетический скрининг может быть целесообразным, даже когда прямое медицинское лечение недоступно, если есть польза для ребенка благодаря ведению и поддержке семьи, для принятия последующих репродуктивных решений и для информирования общества о состоянии. Первоначально Консультативный комитет по наследственным заболеваниям новорожденных и детей охватил пособия для семьи в рамках критериев выдвижения и рассмотрения, но с 2012 года пособие для семьи было снято с рассмотрения [19].

M.S. Watson et al. [19], рекомендуют пересмотреть критерии для включения состояний у новорожденных следующим образом:

1. Переопределить первичные цели скрининга как формы заболевания, которые лечатся в ходе пилотного исследования, и, таким образом, проинформировать о первоначальном определении клинической обоснованности включения конкретного состояния в исследование Рекомендуемой унифицированной панели скрининга (США).

2. Переоценить преимущества, которые оправдывают неонатальный скрининг, и рассмотреть другие потенциальные преимущества, в том числе вопрос о том, является ли выявление статуса генетического носителя разумной целью неонатального скрининга.

Неонатальный скрининг уникален как один из очень немногих случаев в жизни, когда есть доступ ко всему населению. Другие благоприятные периоды для проведения детского скрининга включают возраст, в котором младенец получает большую часть прививок, либо в младенчестве, либо перед поступлением в школу, либо в подростковом возрасте.

Состояния, требующие очень быстрого получения результатов и начала лечения для здоровья младенца, поднимают вопрос о том, следует ли выявлять случаи заболевания и вмешиваться в рамках программ общественного здравоохранения или включать их в растущее число неонатальных или педиатрических медицинских услуг, предлагаемых в качестве стандарта ухода за младенцами, детям или подросткам.

Для расстройств, которые могут не требовать лечения до тех пор, пока они не выйдут далеко за пределы подросткового периода, доступность электронных медицинских карт будет документировать потребности пациента, которые могут быть удовлетворены в будущем государственными и / или частными поставщиками медицинских услуг. Кроме того, по мере улучшения знаний о молекулярной этиологии заболевания роль метода секвенирования генома следующего поколения на протяжении всей жизни, в том числе при неонатальном скрининге, будет возрастать. Другие расстройства могут не требовать лечения до тех пор, пока они не выйдут далеко за пределы подросткового периода, что делает наличие электронной медицинской карты решающим для документирования будущих потребностей пациента, которые могут быть удовлетворены государственными и / или частными поставщиками медицинских услуг. Поставщики педиатрической помощи обычно обязаны сообщать о завершении иммунизации в Государственные реестры, которые позволяют связать реестры с базами данных

проверки. Также можно было бы рассмотреть возможность включения методов физиологического скрининга или инструментов скрининга на месте оказания медицинской помощи, используемых в таких клинических условиях. Однако всеобщий охват может быть сокращен, и не все новорожденные могут быть обнаружены.

В конечном счете, стадия жизни, на которой скрининг может быть целесообразным, будет зависеть от консенсуса относительно того, когда следует начинать лечение, чтобы максимизировать пользу для пострадавших. Поэтому M.S. Watson et al. [19] рекомендуют органам, принимающие решения следующее:

1. Работать с педиатрическими поставщиками медицинских услуг для координации подхода к скринингу на протяжении всей жизни, определяя точки пересечения между различными программами скрининга здоровья детей.

2. Работать с медицинскими и общественными организациями здравоохранения, специализированными обществами, семьями и реестрами электронных медицинских карт для разработки ИТ-инструментов, которые общественное здравоохранение и поставщики медицинских услуг могут использовать для отслеживания функциональной совместимости и которые семьи могут использовать в качестве паспорта «профиля здоровья».

3. Объединить усилия по исследованию для осуществления скрининга генома на протяжении всей жизни, поскольку неонатальный скрининг развивается.

4. Рассмотреть, соответствуют ли какие-либо условия-кандидаты для геномного скрининга критериям, установленным для скрининга новорожденных.

Следовательно, достижения в области сбора данных с помощью геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных платформ высокого разрешения способствовали открытию основных факторов, связанных с метаболическими нарушениями, и привели к вмешательствам, направленным на устранение основных генетических причин, а также на изменение образа жизни и регулирование рациона питания.

Заключение. Генотип ФАГ является основным фактором, определяющим фенотип ФКУ. Идентификация спектра вариантов гена ФАГ важна для ранней диагностики, понимания молекулярных механизмов, клинического наблюдения, лечения и генетического консультирования. Обнаруженные варианты важны для дальнейших исследований. Корреляционный анализ между выявленными генетическими мутациями и фенотипическими характеристиками полезен для генетического консультирования и позволит получить важные данные для каждого пациента с точки зрения конкретной тактики ведения.

XÜLASƏ

Fenilketonuriyanın təyini üçün molekulyar test və genetik skrininq

K.A. Mustafayeva, Y.Y. Smironova
Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu
Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *fenilketonuriya, maddələr mübadiləsinin anadangəlmə pozulması, yenidoğulmuş uşaqların genetik skrininqi, fenilalanin hidroksilaz geni, fenilalanin, etnik qruplar*

Məqalədə molekulyar test və genomik skrininqin əhəmiyyətindən bəhs edilir. Müxtəlif etnik qruplarda neonatal skrininq zamanı aşkar edilmiş fenilketonuriyalı xəstələrdə fenilalanin hidroksilaz genini müəyyən edən tədqiqatların nəticələri təqdim

SUMMARY

Molecular testing and genomic screening for phenylketonuria

K.A. Mustafayeva, Y.Y. Smirnova
Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology
Baku, Azerbaijan

Keywords: *newborns, molecular testing, phenylalanine hydroxylase gene, phenylketonuria, phenylalanine, ethnic groups*

The article discusses the importance of molecular testing and genomic screening. The results of studies that identified the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria found during neonatal screening in various ethnic groups are

olunur. Qeyd olunur ki, fenilalanin hidroksilaz geni fenilketonuriyanın fenotipini təyin edən əsas amildir. Fenilalanin hidroksilaz gen variantlarının spektrinin müəyyən edilməsi erkən diaqnoz, molekulyar mexanizmlərin başa düşülməsi, klinik müşahidə, müalicə və genetik məsləhət üçün vacibdir.

presented. It is noted that the gene phenylalanine hydroxylase is the main factor determining the phenotype of phenylketonuria. Identification of the spectrum of phenylalanine hydroxylase gene variants is important for early diagnosis, understanding of molecular mechanisms, clinical follow-up, treatment, and genetic counseling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 36. doi: 10.1038/s41572- 021-00267-0
2. Kan YW, Golbus MS, Trecartin RF, Filly RA, Valenti C, Furbetta M, et al. Prenatal diagnosis of beta thalassemia and sickle-cell anemia: Experience with 24 cases. Lancet 1977, 1, 269-271.
3. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Rodney Howell R. The Progress and Future of US Newborn Screening. Int. J. Neonatal Screen. 2022; 8: 41-65. doi: 10.3390/ijns8030041
4. Collins RL, Brand H, Karczewski KJ, Zhao X, Alföldi J, Francioli LC, et al. A structural variation reference for medical and population genetics. Nature 2020, 581, 444-451. doi: 10.1038/s41586-020-2287-8.
5. Woo SL, Lidsky AS, Guttler FD, Chandra T, Robson KJ. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. Nature.1983;306:151-155. doi: 10.1038/306151a0
6. Zhou Y-A, Ma Y-X, Zhang Q-B, Gao W-H, Liu J-P, Yang J-P, et al. Mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in patients with phenylketonuria in Shanxi, China. Genet. Mol. Biol. 2012; 35(4). doi: 10.1590/S1415-47572012005000069
7. Lee YW, Lee DH, Kim ND, Lee ST, Ahn JY, Choi TY, et al. Mutation analysis of PAH gene and characterization of a recurrent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. Exp Mol Med. 2008;40(5):533-40. doi: 10.3858/emm.2008.40.5.533
8. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Alhashem AM, Alodaib A, Alahaideb L, et al. The genetic landscape and epidemiology of phenylketonuria. Am J Hum Genet 2020; 107: 234-250. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.06.006
9. Аскерова Т.А., Ягубова В.И., Гусейнова Ф.Д, Гасанова Ш.И., Велиева Г.А. Генетическое исследование фенилкетонурии в Хачмазском районе Азербайджанской Республики. Curieful medical (Молдова). 2012;6 (330):13-16.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Yenidoğan tarama programı. Available at: https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/11173,259822214447pdf.pdf?0.
11. Ozturk FN, Akin Duman T. An update of the mutation spectrum of phenylalanine hydroxylase (PAH) gene in the population of Turkey. J Pediatr Endocrinol Metab. 2022;35(5):663-668. doi: 10.1515/jpem-2021-0556
12. Kreile M, Lubina O, Ozola-Zalite I, Lugovska R, Pronina N, Sterna O, et al. Phenylketonuria in the Latvian population: molecular basis, phenylalanine levels, and patient compliance. Mol Genet Metab Rep. 2020;25:100671. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100671
13. Wang X, Wang Y, Ma D, Zhang Z, Li Y, Yanget P, et al. Neonatal screening and genotype-phenotype correlation of hyperphenylalaninemia in the Chinese population. Orphanet J Rare Dis.2921; 16: 214. doi: 10.1186/s13023-021-01846-w
14. Hosseini E, Mousavi SS, Zamanfar D, Hashemi-Soteh SMB. Frequency of PAH Mutations Among Classic Phenylketon Urea Patients in Mazandaran and Golestan Provinces, North of Iran. Clin Lab. 2022;68(1). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210512
15. Tolve M, Artiola C, Pasquali A, Giovanniello T, D'Amici S, Angeloni A, et al. Molecular Analysis of PKU-Associated PAH Mutations: A Fast and Simple Genotyping Test. *Methods Protoc.* 2018;*1*:30. doi: 10.3390/mps1030030

16. Rhie A, McCarthy SA, Fedrigo O, Damas J, Formenti G, Koren S, et al. Towards complete and error-free genome assemblies of all vertebrate species. Nature. 2021;592:737–746. doi: 10.1038/s41586-021-03451-0
17. Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale S, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2020 update: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med. 2021;23:1381-1390. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3
18. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet. Med. 2021; 23:1582-1584. doi: 10.1038/s41436-021-01278-8
19. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Rodney Howell R. The Progress and Future of US Newborn Screening. Int. J. Neonatal Screen. 2022; 8: 41-65. doi: 10.3390/ijns8030041
20. DeCristo DM, Milko LV, O'Daniel JM, Foreman AKM, Mollison LF, Powell BC, et al. Actionability of commercial laboratory sequencing panels for newborn screening and the importance of transparency for parental decision-making. Genom. Med. 2021;13:1–13. doi: 10.1186/s13073-021-00867-1
21. Genomics England. Available online: https://www.genomicsengland.co.uk/news/public-dialogue-genomics-newborn-screening.

Qeydlər / Notes / Заметки

Qeydlər / Notes / Заметки