

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*на правах рукописи*

**ХАМИДУЛЛИНА ЭЛЬМИРА ФИРДИНАТОВНА**

**ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННОЙ МИОМОЙ  
МАТКИ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ**

3.1.4 Акушерство и гинекология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Л.Ю. Давидян

Ульяновск – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА.....</b>	<b>12</b>
1.1 Патогенез хронической плацентарной недостаточности и связь ее развития с миомой матки, анамнезом жизни и здоровья женщины..	12
1.2 Влияние гипергомоцистеинемии на формирование патологии репродуктивной системы вне беременности.....	21
1.3. Возможности профилактики плацентарной недостаточности у женщин с миомой матки в различные сроки гестации	28
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>33</b>
2.1 Состояние соматического, гинекологического здоровья и социальная характеристика женщин выделенных групп.....	35
2.2 Метод хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМИА) (содержание прогестерона, эстриола, тиреотропного гормона, свободного тироксина и антител к тиреопероксидазе, $\beta$ субъединицы хорионического гонадотропина, Pregnancy-associated Plasma Protein-A, гомоцистеина, холикальциферола, фолиевой кислоты, холотранскобаламина)	50
2.3 Методы ультразвукового исследования .....	51
2.4. Методы гемостазиологического исследования (определение Д-димера, фибриногена, международного нормализованного отношения).....	53
2.5. Метод гистологического исследования плаценты.....	53
2.6 Статистическая обработка полученных данных.....	54
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	<b>55</b>
<b>Глава 3. Результаты клинических и лабораторных обследований ....</b>	<b>55</b>
3.1. Принципы догестационной подготовки женщин с миомой матки, и высокой степенью риска развития ПН.....	55

3.2	Лабораторные показатели женщин выделенных групп в сопоставлении с ультразвуковыми показателями и клиническими симптомами осложнений беременности в первом триместре.....	56
3.3	Лабораторные показатели женщин выделенных групп в сопоставлении с ультразвуковыми показателями и клиническими проявлениями ПН во втором триместре беременности.....	64
3.4	Лабораторные показатели женщин выделенных групп в сопоставлении с ультразвуковыми показателями и клиническими проявлениями ПН в третьем триместре беременности.....	71
<b>Глава 4. Исходы беременности, особенности течения послеродового периода и состояние новорожденных у женщин выделенных групп</b>		<b>78</b>
4.1.	Исходы беременности и состояние новорожденных у женщин с миомой матки.....	78
4.2.	Течение беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с миомой матки .....	87
4.3.	Рекомендуемый протокол догестационной подготовки и послеродовой реабилитации женщин с миомой матки.....	97
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....		<b>99</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....		<b>122</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....		<b>124</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ</b>		<b>125</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....		<b>126</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>		<b>153</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....		<b>154</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Плацентарная недостаточность (ПН) до настоящего времени продолжает оставаться одним из серьезных осложнений гестационного процесса и наиболее часто выставляемым диагнозом в акушерской практике, во многом определяющим последующее развитие и состояние здоровья новорожденного [В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев, 2020; Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко и соавт., 2015 и др.; L.A. Wijs, E.C. de Graaff, S. Leemaqz, G. J. Dekker, 2017 и др]. Общеизвестно, что именно плацентарная недостаточность является основной причиной невынашивания беременности, недоразвития и внутриутробной гибели плода [М.Б. Ганичкина, М.Ю. Высоких, В.Л. Тютюник и соавт., 2020; П.А. Вишнякова, Ю.А. Суханова, А.Г. Микаеляни соавт. 2018; С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев, 2016; L. Maggio, J.D. Dahlke, H. Mendez-Figueroa et al, 2015 и др. ]. С нарушениями функции плаценты связывают такие осложнения беременности, как гестоз, воспалительные процессы хориона, многоводие и маловодие [О.А. Джеломанова, Т.И. Слюсарь, А.А. Оглух, 2020; И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.И. Линева и соавт. 2017; И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, 2015; R. Najam, S. Gupta, J. Shalini, 2016 и др.].

Особое значение профилактика и терапия тяжелых форм ХФПН приобретает у женщин с миомой матки, которая, независимо от клинических проявлений, сопровождается изменением кровоснабжения матки [И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Т.А. Заманская и соавт. 2020; K. Levytska, M. Higgins, S. Keating, N. Melamed, M. Walker, N.J. Sebire, J.C. Kingdom, 2017 и др].

В последние годы вопросы вынашивания, родов и течения послеродового периода у женщин с миомой матки приобретают особую актуальность, поскольку удельный вес женщин с этой патологией достигает 40% [И. Е. Поротикова, Л.В. Адамян и соавт. 2016 и др.], а возраст наступления гестации с каждым десятилетием увеличивается [С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Л.С. Логутова и соавт., 2020 и др.].

Несмотря на фундаментальные исследования в гистологии и морфологии, отдельные звенья патогенеза развития миомы матки и связь ее с развитием и недостаточности фео-плацентарного комплекса остаются спорными и продолжают широко обсуждаться клиницистами [М.Б. Ганичкина, Д.А. Мантрова, Н.Е. Кан и соавт., 2017; A. Lausman, J.J. Kingdom, 2013 и др.].

В течение последних 20 лет радикально поменялись подходы к диагностике и профилактике тяжелых форм плацентарной недостаточности (ПН), выделены факторы, способствующие развитию ПН у беременных. Вместе с тем, частота заболевания не снижается, а применяемые методы терапии далеко не всегда эффективны.

#### **Степень разработанности темы исследования.**

Формирование ПН может быть связано как с нарушением процессов инвазии цитотрофобласта (первичная ПН), так и с влиянием эндо- и экзогенных повреждающих факторов на уже сформировавшуюся плаценту (вторичная ПН) [М.Б. Ганичкина, М.Ю. Высоких, В.Л. Тютюник и соавт. 2020; F. Figueras, 2011 и др.]. Широко обсуждаются вопросы гипергомоцистеинемии как алиментарной, так и генетически - обусловленной, в контексте развития ХФПН и формирования синдрома привычной потери беременности [С.Г. Макарова, В.М. Коденцова, О.Б. Ладодо, А.П. и соавт. 2020; Hodgetts V.A., Morris R.K., Francis A., Gardosi J., Ismail K.M, 2015]. Наиболее исследованы вопросы, касающиеся развившихся нарушений фето-плацентарного кровотока [Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Забанова Е.А. и соавт., 2020; T. Stampalija, D. Casati, L. Monasta, R. Sassi, M.W. Rivolta, M.L. Muggiasca et al., 2016 и др.]. В тоже время практически отсутствуют работы, описывающие развитие ПН у женщин с миомой матки, а большинство исследований направлено решение вопросов коррекции последовых и послеродовых осложнений у таких пациенток [С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Л.С. Логутова и соавт. 2020; Татаров А.С., 2010 и др.].

Проведенные исследования применения различных схем профилактики ХФПН позволили обосновать различные подходы к ведению беременности у

женщин с миомой матки, что нашло отражение в «Приказе Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. N 588н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гипоксии плода, недостаточном росте плода, других плацентарных нарушениях"» и вступившем в силу с 01.01.2021г «Приказе минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Порядке оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Вместе с тем, до настоящего времени остаются вопросы, касающиеся повышения эффективности диагностики, прогноза развития осложнений беременности, связанных с миомой матки и снижения частоты репродуктивных потерь.

В настоящее время отсутствуют конкретные рекомендации по профилактике развития ПН у женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями репродуктивной системы, в частности миомы матки.

**Целью исследования** разработка мер профилактики тяжелых форм ПН у беременных женщин с неосложненной миомой матки.

**Задачи исследования:**

1. Выделить факторы риска развития ПН, основанные на гинекологическом анамнезе беременных женщин выделенных групп.
2. Провести сравнительный анализ гормональных (эстриол, ХГЧ, ТТГ, Т4) и биохимических (гомоцистеин) показателей крови у женщин с миомой матки по триместрам беременности.
3. Оценить результаты УЗИ плодов в сопоставлении с гормональными и биохимическими критериями обследуемых женщин.
4. Выделить клинические особенности течения беременности и родов у женщин с миомой матки.
5. Провести сравнительную оценку исходов гестации у женщин сравниваемых групп.
6. Разработать и внедрить протокол профилактики тяжелых форм ПН у женщин с миомой матки.

**Научная новизна исследования**

Определена роль гипергомоцистеинемии, наблюдающейся до беременности у женщин с неосложненной миомой матки, в формировании недостаточности фето-плацентарного комплекса. Выделены особенности биохимических и гормональных показателей ПН у беременных с неосложненной миомой матки в различные сроки беременности и обоснованы методические подходы к фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Доказаны возможности коррекции гипергомоцистеинемии на догестационном этапе и в процессе беременности, как профилактики развития тяжелых форм ПН у женщин с миомой матки.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Разработан и внедрен протокол профилактики развития ПН у женщин с миомой матки, планирующих беременность. Для практического здравоохранения выделены этапы обследования и рекомендации по обследованию и коррекции гипергомоцистеинемии у женщин с миомой матки, планирующих беременность и находящихся на разных сроках гестационного процесса.

### **Методология и методы исследования.**

Методология диссертационного исследования основана на анализе имеющихся литературных данных по вопросам недостаточности фето-плацентарного комплекса, а также определения степени выраженности и эффективности профилактики тяжелых форм ПН у женщин с миомой матки. В процессе выполнения работы использовались общеклинические, биохимические, гемостазиологические, иммуноферментные, ПЦР, ультразвуковые и медико-статистические методы исследования.

Статистическая обработка материала диссертации произведена с применением стандартного программного пакета Statistica версии 6.0 (рус.).

До проведения математических расчетов, полученные данные были проанализированы на нормальность распределения с использованием

модифицированного критерия Шапиро-Уилка, предусматривающего число наблюдений до 2000. Значимость различий полученных *количественных* результатов с нормальным распределением осуществлялась нами при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок, при этом критическим уровнем значимости считалось значение  $p < 0,05$ . Для всех количественных данных, подлежащих сравнению по t- критерию Стьюдента рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение  $M(SD)$ .

Что касается *качественных* данных, расчет значимости их различий осуществлялся нами с использованием критерия  $\chi$ -квадрат, критическим уровнем значимости также считалось значение  $p < 0,05$ . Для построения диаграмм и таблиц использовался стандартный пакет программ Microsoft Office. Основанием проводимой статистической обработки данных служили рекомендации Т.Ланг, Д. Альтман (2014г) [48].

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Гипергомоцистеинемия у женщин репродуктивного возраста может являться одним из патогенетических звеньев формирования эндотелиальной дисфункции и сосудистых изменений, приводящих в период гестации к развитию плацентарной недостаточности.
2. При коррекции уровня гомоцистеина на догестационном этапе у женщин с миомой матки, достоверно снижается риск потери беременности в ранние сроки и формирование плацентарной недостаточности в процессе развития гестации.
3. Беременность и роды у женщин миомой матки с скорректированной на догестационном этапе ГГЦ имеют достоверно низкое число осложнений, по сравнению с пациентками, не получавшими терапию.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов и научных выводов основана на достаточном объеме клинических наблюдений, адекватной выборке



сравниваемых групп, конкретных результатах клинических, лабораторных, патоморфологических и ультразвуковых исследований. Результаты были статистически обработаны в соответствии с методологией доказательной медицины. Апробация результатов исследования проводилась в условиях современного перинатального центра Ульяновской областной клинической больницы (г. Ульяновск). Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

### **Апробация результатов исследования**

Полученные материалы диссертационного исследования были доложены на научно- практических конференциях: «Репродуктивная медицина: взгляд молодых» (г Санкт Петербург, 2019), II международный научный конгресс «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (г. Санкт Петербург, 2019), 55 межрегиональная научно-практическая медицинская конференция «Национальные проекты: вызовы и решения» (Ульяновск, 2020).

Результаты диссертации обсуждены 07 сентября 2021 г. (протокол № 1б) на совместном заседании кафедр: последипломного образования и семейной медицины, акушерства и гинекологии, анатомии человека, морфологии, госпитальной терапии, общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, факультетской хирургии, биологии и биоэкологи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки России.

### **Внедрение результатов исследования.**

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре последипломного образования и семейной медицины, общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии ФГБОУ УлГУ, а также в лечебно-диагностической работе

Перинатального центра ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», ООО Медицинской компании «Мой доктор», ООО КМДЦ «Клиника Нуриевых».

**Личный вклад автора** заключается в проведении обследования 182 женщин, родоразрешенных в условиях УОКБ с 2015 по 2019гг. Основную группу составили 98 родильниц с миомой матки, из которых у 64 в процессе беременности был выставлен диагноз ПН различной степени тяжести (код МКБ-10 О 43.8 – дисфункция плаценты), группу сравнения составили 84 здоровых родильниц без признаков ПН в период беременности. Все женщины были обследованы и получали терапию в соответствии с поставленными задачами.

**Связь исследования с проблемным планом по акушерству и гинекологии.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО Ульяновского государственного университета Министерства образования и науки Российской Федерации, комплексной темой кафедры Последипломного образования и семейной медицины: «Диагностика и лечение нарушений репродуктивного здоровья женщин» (регистрационный номер 01.200704017).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 4. «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта специальности.

**Публикации по теме диссертации.** Результаты диссертационного исследования опубликованы в материалах международных, российских и региональных научно-практических конференций, а также 4 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных работ. Всего по результатам исследований опубликовано 9 печатных работ.

### **Объем и структура диссертации.**

Диссертационная работа представлена на 166 страницах текста, состоит из введения, главы с описанием материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 7 приложений. Диссертация содержит 36 таблиц и 12 рисунков. Библиографический список содержит 129 отечественных и 107 зарубежных источников литературы.

## **Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА**

Плацентарная недостаточность (ПН) в современном акушерстве является наиболее распространенным диагнозом, нередко сопровождающим такие осложнения беременности, как гестоз, много- и маловодие, угроза прерывания беременности в различные ее сроки [5,8,46]. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует общепринятая классификация этого состояния, поскольку многообразие патогенетических факторов и клинических проявлений, приводящих к развитию нарушений фето- плацентарного комплекса не позволяет однозначно обозначить стадии развития и формы проявлений заболевания [1]. По данным литературы с ПН связано 68,8% мертворождений, 45,6% случаев перинатальных потерь и 40% случаев заболеваемости новорожденных [10,14,17,23]. Более того, в послеродовом периоде ПН нередко служит причиной нарушений физического развития новорожденного, повышает риск инфекционных послеродовых заболеваний, как новорожденного, так и матери [11,28,39,41]. В последние годы, благодаря развитию технологий в медицине, было предпринято множество попыток диагностировать ПН в различные сроки беременности с целью выбора терапии и профилактики ее развития [29,34,38].

Так, Погореловой Т. Н., Гунько В. О. и соавт. (2012) был запатентован способ диагностики ПН путем определения в околоплодных водах женщин в 16-20 недель беременности ДНК-связывающей активности транскрипционного фактора NF-κB. Авторами было указано, что при ее значении от 2,9 до 3,7 ед/мг белка диагностируется компенсированная ПН, а при значении 2,8 ед/мг белка и ниже диагностируется декомпенсированная ПН. Авторами указано, что заявляемый способ позволяет повысить «точность и специфичность диагностики и своевременно проводить патогенетическую терапию» [78,79]. Ранее заявленные способы диагностики ПН, например способ Тривоженко О. В. И соавт. (2009), в котором применяется метод эхрокардиоскопии с

доплерометрией и рассчитывается плодово-материнский гемодинамический индекс, так же, как и предыдущий не позволяют определить стадию развития процесса и его начало [20,21,106]. В большинстве предлагаемых способов оценка степени ПН ультразвуковыми методами рассматривается только с позиций исследования гемодинамической составляющей ПН, при этом невозможен учет метаболических изменений в ткани плаценты [61,75,84,90]. В связи с изложенным, работы, касающиеся оценки, профилактики и терапии ПН продолжают оставаться актуальными.

### **1.1 Патогенез хронической плацентарной недостаточности и связь ее развития с миомой матки, анамнезом жизни и здоровья женщины**

Причинами развития ПН традиционно считаются нарушения состояния здоровья матери, наиболее распространенными из которых считаются такие, как патология сердечно-сосудистой системы, нарушения обменных процессов, в частности сахарный диабет, патология почек и печени [36], инфекционные заболевания в ранние сроки беременности, влияющие на нидацию и плацентацию, а также развитие хориона [54,56,57,58]. Большое внимание уделяется иммунопатологическим реакциям формирования ПН [24,25,73,210]. Когда речь заходит о патологии репродуктивной системы, то наиболее часто упоминаются пороки развития матки, опухоли матки, гипоплазия эндометрия и эндометриоз, т.е. состояния, связанные с изменениями рецепции и гиперэстрогемией абсолютной или относительной [2,3,37,212]. Что касается других нарушений в органах репродуктивной системы, то они практически не рассматриваются, как причина развития ПН, а относятся к этиологическим факторам невынашивания беременности или бесплодия [7,15,42,44]. В тоже время, основа нарушений может закладываться в период формирования хориона и сосудистой сети плаценты, на которую, по нашему мнению, существенное влияние могут оказывать хронические воспалительные гинекологические заболевания также иммунопатологические процессы,

приводящие к развитию эндометрита [40,72,209]. Отметим, что в настоящее время активно рассматривается участие инфекционных агентов в формировании окислительного стресса, который имеет существенное значение в ранних сроках гестации и оказывает влияние на формирование сосудистого компонента плацентарного комплекса [30,32,164].

Согласно современным представлениям о физиологии беременности, ПН предполагает несколько форм: гемодинамическую (обусловленную нарушениями в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровообращении); плацентарно-мембранную (связанную с снижением способности плацентарной мембраны к транспорту метаболитов) клеточно-паринхематозную (снижение клеточной активности трофобласта) [49,50,55,211]. Отметим, что представленное определение основано на универсальности ответной реакции материнского и плодового организмов на формирующиеся морфологические изменения в плаценте [51].

Что касается клинических проявлений перечисленных выше форм ПН – они также подразделяются на несколько групп, в зависимости от срока, в котором формируется ПН [186].

Согласно имеющимся клиническим протоколам и рекомендациям, различают раннюю (до 16 недель) ПН, которая формируется в период nidации, имплантации, эмбриогенеза и плацентации и связана, преимущественно с нарушениями формирования ворсинчатого дерева [7476,77]. Причинами развития ранней ПН могут служить различные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, как воспалительного так и эндокринного генеза, генетические и иммунологические нарушения, нарушения гемостаза (тромбофилии) [95,172].

Клинически ранняя ПН может протекать в острой и хронической формах. В первом варианте происходит отслойка хориона и беременность прерывается, во втором - в силу нарушения созревания хориона или возникших дефектах его децидуализации и васкуляризации – развивается хроническая ПН, которая не

приводит к немедленной отслойке плодного яйца и проявляется угрозой прерывания беременности [52,96,98,146].

Поздняя ПН клинически обычно выражается в нарушении развития плода, функции плодных оболочек или осложнениях беременности (например преэклампсии) [59,63].

Отметим, что гестоз достаточно часто сопровождает развитие ПН. Причины его развития до настоящего времени широко обсуждаются в научной среде. Неоспоримый факт, что гестоз это осложнение, касающееся непосредственно беременности, т.е. процесса, связанного, прежде всего, с функционированием хориона [64,65,177]. Рассматривая современные теории патогенеза указанных нарушений, можно выделить диффузионно-перфузионную недостаточность маточно-плацентарного, внутриплацентарного и плодового кровообращения, которые формируют один из основных механизмов ПН [97,143,166]. Те морфологические изменения, которые развиваются в плацентарной ткани, приводят к гипоксии, что активизирует факторы, нарушающие структуру и функцию эндотелия [155]. В условиях гипоксии прогрессируют процессы перекисного окисления липидов [144,157,173]. Свободные радикалы кислорода инактивируют действие эндотелиальных факторов, индуцируя спазм в мелких сосудах плаценты, а затем сосудистый спазм генерализуется, провоцируя гипоксические изменения в органах и тканях материнского организма [2,145,153,156].

Г.М.Савельева и соавт. в 1991 году предложили определять ПН, как клинический синдром, отражающий патологическое состояние материнской (маточно-плацентарной) и плодной (плацентарно-плодной) частей плаценты, приводящее к замедлению развития и роста плода. Автор подчеркнула разницу в развитии ПН, как результата адаптивных реакций на экстрагенитальную патологию с ПН, которая развивается как самостоятельное состояние [85].

Позже, в 1995- 1999 Милованов А.П. предложил следующее определение: ПН это «...острый или хронический клинико-морфологический симптомокомплекс, возникший как результат сочетанной реакции плаценты и

плода на различные состояния материнского организма. Он диагностируется вначале по клиническим критериям (гормональные сдвиги, данные УЗИ, доплерометрии и т.д.), корректируется соответствующим лечением и проверяется последующим морфологическим анализом родившейся или оперативно удаленной плаценты в каждом конкретном случае» [65].

Классификация ПН была представлена в патенте на изобретение «Способ ретроспективной (послеродовой) экспресс-диагностики плацентарной недостаточности в родовом зале» (2004).

Авторы изобретения указывают, что использование этого метода позволяет диагностировать хроническую вторичную ПН, которая определяет степень риска развития патологии новорожденных в пери – и постнатальном периоде [121].

Как было указано выше, рассматривая причины развития плацентарной недостаточности, на первый план выходят экстрагенитальные заболевания [105]. Особое место среди них занимает патология сердечно-сосудистой системы, в частности гипертоническая болезнь и пороки сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью [223,224]. В ряде работ показано, что склеротические изменения сосудов, сопровождающие гипертоническую болезнь, приводят к нарушению процессов имплантации и формирования полноценных сосудов хориона [100,101,103]. Существенное значение имеют тромбоцитарные генетические нарушения, а частности синдром Upshaw-Schulman, роль которого в формировании невынашивания беременности начали исследовать в связи с увеличением числа женщин репродуктивного возраста с указанной патологией [174]. В последние годы существенно увеличилось число работ посвященных изучению последствий для репродукции генетических и приобретенных тромбофилий [147].

Немаловажное значение в формировании ПН имеют также нарушения эндокринной системы, такие как изменения толерантности к глюкозе или сахарный диабет, патология щитовидной железы или другие аутоиммунные процессы в организме [4,48,53,208].



Поскольку в формировании ПН участвуют все элементы системы мать-плацента-плод, то инициация патологического состояния может быть обусловлена каждым из перечисленных элементов.

Рассматривая факторы, приводящие к развитию ПН, можно выделить следующие группы:

1 группа – социально-биологические факторы: как возраст родителей, производственные вредности, алкоголизм, курение, индекс массы тела матери, эмоциональные нагрузки женщины и ее семейное положение [89,113,163,225].

2 группа – акушерский анамнез: преждевременные роды, осложнения предыдущих родов, бесплодие, пороки развития матки, опухоли матки, истмико-цервикальная недостаточность, генитальный эндометриоз [93, 124, 129,180]

3 группа – соматическая патология: сердечно-сосудистые заболевания, патология почек, эндокринной системы, болезни крови, острые и хронические инфекции, иммунные нарушения [97,99,108,126, 128,171].

4 группа – осложнения настоящей беременности, такие, как кровотечения во второй половине беременности, много- и маловодие, многоплодная беременность, перенашивание и угроза прерывания беременности, гестоз [115,116], изоантигенная несовместимость крови матери и плода [71,82,91,190].

5 последняя группа - патология плода и фетоплацентарной системы, генетически детерминированная патология гемостаза плода, оксидативный стресс [70,107,191].

Существующая в настоящее время балльная система оценки риска развития перинатальной патологии, которой традиционно пользуются акушеры-гинекологи практического здравоохранения, обусловленной (в том числе) и ПН, практически не содержит данных о перенесенной гинекологической патологии, которая должна быть несомненно учтена при формировании плана наблюдения за текущей беременностью [104].

Рассматривая причины развития ПН, необходимо учитывать как экзогенные, так и эндогенные факторы, к которым относятся процессы нарушения формирования плаценты. Учитывая многообразие функций плаценты, клиницисты рассматривают ПН с точки зрения недостаточности сосудистой и ферментной структур, причем эти изменения связывают с нарушениями работы яичников [111,158,183], изменениями в эндо- и миометрии и заболеваниями женщины в ранние сроки гестации [102,117,142]. Что касается экзогенных факторов, то в литературе они рассматриваются с точки зрения формирования нарушения маточно-плацентарного кровообращения [112,176]. К экзогенным факторам, способствующим формированию ПН относят артериальную гипотонию и гипертонию беременных, синдром сдавления нижней полой вены, инфаркты и отслойки плаценты, инфицирование и тератогенные влияния, развитие синдрома диссеминированного свертывания у матери и нарушение реологических свойств крови у плода на фоне приема лекарственных средств или токсичных воздействий [114,120,222].

Во многих работах отмечено, что несмотря на многофакторность причин развития ПН, можно выделить следующие основные пути развития патологии:

1. Трофические расстройства, которые вызывают нарушение питательной и выделительной функции плода [9,127,220];
2. Дыхательные расстройства (нарушение транспорта кислорода и  $CO_2$ ) [119,123,229].

Эти два пути, по мнению большинства авторов, являются основой патогенеза, как первичной, так и вторичной ПН [16,125,219]. Отметим, что в первом варианте, который обычно развивается в начале гестационного процесса, наиболее часто развивается задержка физического развития плода различной степени. В большинстве случаев эти два патогенетических направления сочетаются или развиваются последовательно один за другим и считаются основой как первичной, так и вторичной ПН [12,141].

Еще одним патогенетическим фактором, касающимся развития ПН, в последние годы считается гипергомоцистеинемия (ГГЦ), обусловленная как нарушением фолатного обмена, так и генетическими особенностями конкретной женщины [122,154,170]. С точки зрения развития эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлением которой является ПН, определение ГГЦ и ее коррекция является необходимым условием для нормального вынашивания беременности [169,185].

Отметим, что одним из проявлений эндотелиальной дисфункции при ГГЦ, может служить развитие доброкачественных опухолей в репродуктивной системе, в частности, миомы матки. Отметим, что до настоящего времени имеются единичные работы, подтверждающие связь между факторами свертывания крови у женщин с ГГЦ и миомой матки и возможностью развития в послеоперационном периоде у таких женщин тромботических осложнений [13,19,213].

В частности в работе Лапиной И.А. (2007) было показано, что на содержание гомоцистеина оказывает влияние гормональный профиль женщин. Сравнивая содержание гомоцистеина до и после ампутации матки с придатками у женщин с миомой матки, автор доказывает, что уровень гомоцистеина обратно пропорционален концентрации эстрогенов, и, как следствие, достоверно повышается у женщин в менопаузе, что является преморбидным фоном для развития тромбоэмболических осложнений [47].

Что касается других эстрогенозависимых форм опухолевых процессов репродуктивной системы, то в доступной нам литературе никаких сведений об изменениях содержания гомоцистеина у женщин с такими патологиями найдено нами не было.

Вместе с тем, в литературе широко освещены вопросы влияния ГГЦ на развитие невынашивания, формирования тяжелых форм гестозов, тромбоэмболических осложнений и ДВС синдрома, а также нарушения формирования нервной трубки у плода на ранних этапах беременности [6]. Что касается других исследований ГГЦ, то рассматриваемые проблемы не

связанны с гестацией и в основном касаются экстрагенитальных сосудистых нарушений, таких как инфаркты и инсульты, неврологические нарушения, болезнь Паркинсона или Альцгеймера, тромбофилии, в том числе генетически обусловленные (Лейденская мутация) [152,159].

Патогенетические механизмы, связывающие формирование догестационной эндотелиальной дисфункции, обусловленной ГГЦ, и ее проявлений и характером течения последующей беременности, в доступной нам литературе до настоящего времени практически не освещались.

В тоже время, исходя из физиологии клеточных процессов, повышение уровня гомоцистеина может быть связано не только с пищевым дефицитом фолатов и витаминов группы В, но и такими состояниями, как нарушения процессов мальадсорбции в желудочно-кишечном тракте, когда при достаточном поступлении витаминов и фолатов с пищей нарушаются процессы их всасывания или метилирования в печени или почках. В случае почечных причин ГГЦ увеличивается и уровень креатинина [109,110,230].

Кроме того, имеются сведения о повышении гомоцистеина у женщин с гипотиреозом. Yun Zhang, Qiong Wang, Quanzhong Li, and Ping Lu (2015) выделили 2 пути развития ГГЦ у пациентов с гипотиреозом. По мнению авторов, первый путь связан с изменениями активности печеночных ферментов при гипотиреозе, при этом изменяются процессы реметилирования гомоцистеина, метионинсинтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы. Вторым путем снижения формирования ГГЦ связывают с тем, что низкий уровень тироксина снижает скорость клубочковой фильтрации, что приводит к увеличению уровней креатинина и гомоцистеина. Авторами показано, что гомоцистеин является одной из причин развития атеросклероза у пациентов с гипотиреозом даже при субклинических формах или эутиреозе [233].

В связи с изложенным, суммируя все представления о патогенезе ПН, актуальные на сегодняшний день, можно выделить несколько этапов нарушения маточно-плацентарного кровообращения: в первом триместре -

нарушение эндovasкулярной миграции трофобласта, которое приводит к формированию недостаточности маточно-плацентарного кровообращения, вплоть до отторжения плацентарного ложа с гибелью эмбриона. В конце первого триместра и начале второго особое значение приобретает недостаточность инвазии ворсинчатого хориона, следствием которого становится неполное преобразование спиральных артерий и утрата части маточно-плацентарного кровообращения с последующим развитием гипотрофии плода. Последний механизм развития ПН относится к нарушениям дифференцировки ворсин плаценты, которая проявляется замедлением их развития или неравномерным созреванием ворсин. Это способствует утолщению базального слоя плаценты, что затрудняет процесс обмена через плацентарную мембрану [18,27].

Учитывая непосредственное участие гомоцистеина в патогенезе сосудистых нарушений, а при ускорении метилирования метионина и развитии ГГЦ его токсическое действие на тромбоциты, эндотелий сосудов, нейтрофилы, NMDA-рецепторы в нейронах, инициация роста активных форм кислорода и азота, т.е. активация окислительного стресса [6,134,135], необходимы дополнительные исследования его содержания в генезе формирования ПН у женщин, имевших ГГЦ до наступления беременности.

## **1.2. Влияние гипергомоцистеинемии на формирование патологии репродуктивной системы вне беременности**

Диагностика компенсированной ПН достаточно сложный процесс, поскольку основой ПН, независимо от этиологических факторов приводящих к ее развитию, лежат нарушения плацентарного кровообращения, включающие микроциркуляцию и обменные процессы, которые взаимосвязаны между собой [12,162,206,214].

В ранние сроки гестации определить признаки микроциркуляции в сосудах хориона по данным отдельных авторов возможно по показателям

коагулограммы, изменения которой будут проявляться в тромбоцитопении и лабораторных признаках гиперкоагуляции [5,33,216,235].

Еще одним проявлением развития ПН в ранние сроки могут быть показатели содержания стероидных гормонов в сыворотке крови матери. Одним из информативных показателей считается уровень эстриола (Е3), поскольку этот гормон синтезируется печенью плода, его снижение на 40-50% свидетельствует о внутриутробном страдании плода. Причем наибольшая информативность метода в прогнозе последствий развития ПН отмечена с 17 недели гестации [14,200].

Следующим гормоном, оказывающим влияние на формирование и функцию фето-плацентарной системы, является кортизол (17-гидрокортикостерон). В период беременности его индивидуальные колебания достаточно широки. В литературе последних лет мнения по поводу изменения уровней кортизола при ПН разделились. Рассматривая механизм его действия, можно отметить, что гормон активно участвует в метаболизме: стимулирует липолиз и увеличивает содержание свободных жирных кислот, активирует глюконеогенез, стабилизирует мембраны клеток, тормозит освобождение гистамина, серотонина, кининов и простагландинов, влияет на активность комплемента [168,231,234].

Часть клиницистов считает, что при развитии ПН его уровень должен снижаться, поскольку основной синтез кортизола происходит в плаценте из холестерина под воздействием цитохрома P450<sub>c21</sub>. Кроме того в плаценте присутствует 2 типа 11 $\beta$  – гидроксистероидгеназы, которые катализируют взаимопревращение активных и неактивных форм кортизола, а само превращение осуществляется в органах плода. Кроме того, считается, что в синтезе кортизола активно участвуют эстрогены и оксид азота [30,201,232]. В таком случае – при снижении концентрации эстрогенов при ПН, должно происходить и снижение уровня кортизола [68,178].

Вместе с тем, имеются сведения, что при сравнении уровня кортизола с догестационным, при нормальной беременности его содержание обычно

возрастает в 2-5 раз, что связано с повышением уровня транскортина. Отметим, что вне беременности уровень кортизола регулируется секрецией АКТГ и повышение его уровня отмечается при таких состояниях как аденома или гиперплазия надпочечников, стресс, гипертиреозидизм, депрессия или эфирный наркоз [198]. Возможно кратное повышение уровня кортизола в процессе беременности обусловлено тем, что беременность является своеобразным стрессом для материнского организма.

Следующим гормоном, который относится непосредственно к функции плаценты, является трофобластический  $\beta$ -1-гликопротеин ( $\beta$ -глобулин), синтезируемый клетками синцитио- и цитотрофобласта [187,215]. Это наиболее ранний маркер беременности, представляющий собой гормон плодовой части плаценты, наряду с такими, как хорионический гонадотропин (ХГЧ). В то время, как ХГЧ может присутствовать вне беременности в крови в концентрации менее 5МЕд/мл, трофобластический  $\beta$ -1-гликопротеин считается исключительно гормоном беременности [165].

В динамике развития нормальной беременности его уровень прогрессивно повышается с 5 по 36 неделю гестации. Диагностическим критерием развития ПН считается снижение уровня трофобластического  $\beta$ -1-гликопротеина в 5 и более раз. При снижении больше, чем в 10 раз беременность перестает развиваться [12].

Однако в диагностике ранней ПН преимущественное значение имеет хорионический гонадотропин (ХГЧ), который синтезируется синцитиотрофобластом и состоит из двух субъединиц:  $\alpha$  и  $\beta$ . Синтез ХГЧ контролируется ЛГ-РГ и ингибином, который продуцируется цитотрофобластом. В первые недели беременности ХГЧ посредством стимуляции рецепторов ЛГ желтого тела, обеспечивает синтез прогестерона. Вне беременности содержание ХГЧ, как было указано выше, составляет менее 5МЕд/мл, во время беременности его концентрация растет в геометрической прогрессии с каждой неделей гестации, достигая пика между 8 и 10 неделями - около 100000 МЕ/л. Затем происходит постепенное снижение концентрации

ХГЧ и в конце 2 триместра она составляет 10% от пикового значения. В первом триместре ХГЧ на 96-98% является интактным белком, на 1-3% состоит из  $\beta$ - и на 0-1% из  $\alpha$ -субъединицы. Во втором триместре баланс синтеза различных субъединиц меняется: 92- 98% ХГЧ составляет интактный гормон, 1-7%  $\alpha$ - и 0-1% –  $\beta$ -субъединица. В третьем триместре ХГЧ в основном представлен интактной формой [133].

При снижении или медленном подъеме концентрации ХГЧ и прогестерона в крови в период беременности можно также с уверенностью говорить о развитии ПН [196]. в литературе указано, что в зависимости от степени тяжести развития ПН, снижение прогестерона в сыворотке крови может колебаться от 30 до 70% [133].

Основным из секреторных белков децидуальной части плаценты считается ПАМГ-1 (плацентоспецифический альфа-микроглобулин). Изменениями концентрации именно этого белка многие исследователи объясняют развитие таких патологических процессов, как преэклампсия, поликистоз яичников или малигнизация гиперплазированного эндометрия [179,203,204].

Механизм развития перечисленных патологических процессов объясняют тем, что по своим физико-химическим и биологическим свойствам ПАМГ-1 аналогичен плацентарному белку 12-PP12 (низкомолекулярный протеин IGFBP 1), связывающим инсулиноподобные факторы роста. Соответственно ПАМГ-1 может регулировать митогенную и метаболическую активность плацентарного белка [188,193,194].

Что касается развития ПН, то резкий рост уровня ПАМГ -1 (до 200 г/л) во 2 и 3 триместре беременности позволяет с высокой степенью достоверности (95%) прогнозировать развитие тяжелой патологии плода вплоть до его антенатальной гибели.

Отметим, что среди перечисленных гормонов наибольшее распространение в плане диагностики состояния плода получило определение эстриола. Доказано, что снижение экскреции эстриола с мочой до 12мг/сут



коррелирует с гипотрофией и гипоксией плода. Кроме того, при развитии ПН резко снижается уровень эстриола в околоплодных водах. Для улучшения качества диагностики вычисляют так называемый эстриоловый индекс: соотношение количества гормона в крови и моче. Чем ниже индекс, тем хуже прогноз. При анэнцефалии плода, синдроме Дауна или внутриутробной инфекции содержание эстриола в крови определяется менее 2 мг/сут. Увеличение концентрации эстриола обычно свидетельствует о многоплодной беременности или крупном плоде. Разнонаправленное содержание эстриола в крови и моче обычно свидетельствует об экстрагенитальной патологии матери – нарушении функции печени или почек [133].

Таким образом, вопросы, касающиеся гормональной функции фето-плацентарной системы, продолжают широко дискутироваться и заслуживают дальнейших исследований. Отметим, что большинство биологически активных веществ, гормонов, ферментов, вырабатываемых плацентой, имеют широкий диапазон индивидуальных колебаний. В связи с чем, их содержание необходимо оценивать в динамике развития беременности и в сочетании с результатами других методов инструментального и лабораторного обследования.

Помимо гормональных исследований огромное значение в диагностике ПН в настоящее время имеет УЗИ. При явных признаках задержки развития плода ПН очевидна. Сложнее обстоит дело с диагностикой компенсированных форм и прогнозом развития ПН в 1-2 триместрах гестации. Сложность ситуации обусловлена в том числе тем, что до 12 недель гестации проведение доплерографии сосудов матки и хориона ограничено [221]. В клинических рекомендациях Канадского Общества Акушеров и Гинекологов указано, что:

- Для оценки плацентарного кровообращения у женщин с подозрением на тяжелую ПН необходимо доплерометрическое исследование пупочной артерии плода.

- У женщин с физиологической беременностью доплерометрия пупочной артерии плода не имеет ценности в качестве скринингового маркера состояния плода [189].

Ультразвуковая плацентография, осуществляемая с начала второго триместра гестации, имеет более широкую диагностическую значимость в плане определения признаков ПН [207]. Отметим, что терапевтические мероприятия, направленные на улучшение состояния плода при нарушении плодово-маточной гемодинамики традиционно проводятся со второго триместра гестации, когда процессы плацентации уже завершены и присоединяются осложнения беременности [136,195].

Что касается выявления ранних нарушений, являющихся предикторами ПН, то в первом триместре к ним относятся такие УЗ признаки, как гипоплазия хориона (менее 5мм) и амниона, деформация желточного мешка, предлежание или фрагментация хориона [137].

Далее, по мере увеличения срока гестации, к УЗ-признакам относится деформация плодного яйца, наличие ретрохориальной гематомы, нарушение сердечного ритма плода (брадикардия 90 уд. мин и менее), несоответствие размеров эмбриона, среднего и внутреннего размера амниона, хориальной полости, плодного яйца сроку гестации [236].

Доплерометрии кровотока межворсинчатого пространства возможна, начиная с 6-й недели беременности. Наименьшее сосудистое сопротивление в спиральных артериях регистрируется в сроки 8-10 и 13-14 нед беременности, в маточных артериях в 12-13 и 20-22 нед. В эти сроки беременности полностью завершается инвазия трофобласта и трансформация спиральных артерий. Окончательное завершение процесса инвазии трофобласта происходит к 16-18неделе гестации. Сохранение высокой резистентности маточных артерий в этот срок беременности считается признаком нарушения маточно-плацентарного кровотока или отсутствием полноценной инвазии трофобласта. [118].Отмечено, что при угрозе прерывания беременности объемный кровоток в хорионе снижается на 18-78% от нормальных значений [14].

Что касается плодовой части УЗ-признаков развития ПН, то наибольшей информативностью обладает визуализация кровотока в артерии пуповины плода, которая возможна с 7-8 недели беременности [25]. Наибольшую диагностическую ценность скорость кровотока в АП имеет с 10 по 14 неделю беременности [21]. При помощи измерения пульсационного индекса (ПИ) и воротникового пространства плода возможна диагностика хромосомных аномалий плода [22].

Во втором и третьем триместре гестации изменения индексов сосудистой резистентности АП указывает на уменьшение сосудистого сопротивления плаценты. Морфологически эти изменения проявляются снижением васкуляризации концевых ворсин плодовой части плаценты и облитерацией мелких мышечных артерий в третичных стволах ворсин [181,205].

В настоящее время широко используется классификация нарушений маточно-плацентарного кровотока, представленная Стрижаковым и соавт. (1989): при I степени отмечаются нарушения только маточного (А) или только плодового (В) кровотока. При II степени регистрируются нарушения как маточного, так и плодового кровотока, не достигающих критических значений. При III степени нарушения кровотока в АП достигают нулевых или отрицательных значений диастолического компонента кровотока. Между степенью гемодинамических изменений и частотой внутриутробной задержки развития плода имеется прямая зависимость. При диагностике 2 степени нарушения АП показано досрочное родоразрешение путем операции кесарево сечение [182].

Кроме исследования маточного кровотока в диагностике ПН имеет существенное значение оценка изменения КСК в аорте плода, эти значения рассматриваются, как следствие периферической сосудистой резистентности организма плода и компенсаторного снижения резистентности сосудов головного мозга при прогрессирующей внутриутробной гипоксии, так называемый "brain sparing effect" [199]. Отметим, что этот феномен характерен

для асимметричной формы задержки развития плода [132]. Некоторые клиницисты отмечают ценность исследования КСК в средней мозговой артерии плода [61]. По данным Z. Alfircvic, T. Stampalija, G.M. Gyte, оценить кровотоки в мозговых сосудах плода возможно почти в 83-94% случаев [131]. При диагностике нарушений внутриутробного состояния плода отмечается также повышение диастолической скорости кровотока в средней мозговой артерии и снижение показателей индексов сосудистого сопротивления. Увеличение скорости мозгового кровотока является проявлением компенсаторной централизации плодового кровообращения при внутриутробной гипоксии в условиях сниженной плацентарной перфузии [130].

Кроме УЗ оценки кровотока мозговых артерий, широко практикуется анализ доплерометрических показателей венозного протока между пупочной веной и центральной венозной системой [184]. В конце 1 триместра при нормальной беременности доплерометрия представлена трехфазной кривой, отражающей показатели сердечного цикла: желудочковую систолу, предсердную систолу и раннюю желудочковую диастолу. При этом кровоток однонаправленный во всех фазах сердечного цикла. В начальных сроках беременности (10-14 недель) наличие реверсного кровотока в венозном протоке может указывать на генетические аномалии плода [190]. Во втором и третьем триместре изменения гемодинамики в венозном протоке могут свидетельствовать о субкомпенсированном и декомпенсированном состоянии плода [66]. При сочетании нарушений венозного и артериального кровотока прогноз в плане здоровья и жизни плода крайне неблагоприятный [61].

Таким образом, объединенные результаты гормональных и ультразвуковых исследований позволяют достаточно точно диагностировать изменения в фето-плацентарном комплексе. Вместе с тем, мероприятия, направленные на улучшение состояния плода в современном акушерстве направлены на решение уже существующих проблем, о чем более подробно изложено в следующей подглаве.

### **1.3. Возможности профилактики и терапии ПН у женщин с доброкачественными опухолями матки в различные сроки гестации**

Профилактика развития ПН в настоящее время проводится с учетом балльной оценки предполагаемого риска развития патологии плода. В принятой в 111/у форме индивидуальной карты беременной и родильницы используется таблица балльной оценки перинатального риска в динамике беременности. В этой шкале учитываются анамнез, возраст родителей, данные об особенностях течения гестации. Вместе с тем в этой шкале не учитываются перенесенные гинекологические заболевания, данные фетометрических показателей плода или лабораторные заключения.

Учитывая широкое распространение ПН, в клинической практике были предприняты попытки создания шкал прогноза развития ПН по другим критериям. Например в 2000г М.И. Кузнецов предложил оценивать возможность развития ПН, исходя из фетометрических показателей плода, его дыхательных движений, двигательной активности и структуры плаценты [45]. Отметим, что такой подход не получил распространения в клинической практике, поскольку шкала была достаточно сложна в интерпретации полученных результатов.

В настоящее время в акушерстве продолжается процесс накопления сведений о возможностях прогноза развития и коррекции ПН, формируются группы риска беременных по развитию ПН, разрабатываются мероприятия по коррекции выявленных в период беременности нарушений [140,192].

Как пример, можно рассмотреть распределение беременных по выявлению эхографических маркеров патологии экстраэмбриональных структур при проведении первого скрининга (в 11-13 недель гестации). При обнаружении эхо-признаков патологии плодного яйца, экстраэмбриональных структур или непосредственно эмбриона, таких женщин рекомендуют относить к группе высокого риска прерывания беременности, т.е. к наиболее прогностически неблагоприятной группе по развитию ПН [66]. Этим

женщинам рекомендуется проведение доплерометрических исследований в сроки II скринингового исследования (на 20-22-й неделе) и в дальнейшем - на 30-32-й неделе гестации, а также определение содержания специфических гормонов и белков беременности [160]. Отметим, что лечение ПН у беременных в настоящее время направлено, в основном, на развитие компенсаторных механизмов в ответ на гипоксию [67].

Современное акушерство в перспективе лечения ПН предусматривает как медикаментозные, так и не медикаментозные воздействия. В целом лечение направлено на компенсацию функции плаценты и предупреждение гипоксии плода [81,83,86,217].

Прежде всего лечение направлено на устранение причины развития ПН: терапию экстрагенитальной патологии, устранение неблагоприятных производственных или экологических факторов, нормализацию питания с достаточным содержанием витаминов и микроэлементов [148], необходимых для полноценного функционирования женского организма [92,139,197,226]. Поскольку речь идет об опухолевых процессах матки, на фоне которых развивается беременность, то вопросы терапии и профилактики ХФПН, прежде всего, касаются общих патогенетических механизмов развития нарушений формирования фето-плацентарного комплекса [228].

В ранние сроки, в целях создания гормонального фона и обеспечения формирования хориона часто используются препараты прогестерона [60,150].

В литературе миома матки в сочетании с беременностью рассматривается, прежде всего, как фактор невынашивания беременности. При этом причинами невынашивания авторы считают патологическую сократимость матки, обусловленную наличием миоматозного узла, изменения маточного кровотока, гормональный дисбаланс и изменения нейро-эндокринной регуляции, которая также может присутствовать при наличии опухоли матки [161].

Вероятность прерывания беременности связывают с размерами и расположением опухоли, особенно с местом прикрепления плаценты [15]

В качестве осложнений беременности рассматривается развитие ХФПН, сопровождающееся задержкой развития плода, отслойкой плаценты. Наиболее часто авторы отмечают снижение маточно-плацентарного кровотока у беременных с миомой матки, когда затруднен отток крови из межворсинчатого пространства [22].

В отдельных работах указано, что недостаточность маточно-плацентарного кровотока у женщин с миомой матки связана с общими патогенетическими факторами, такими, как снижение компенсаторных возможностей субплацентарной зоны, недостаточности инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий, нарушения структуры маточных сосудов с последующей ишемией тканей и нарушением функции плацентарного барьера [80]. Кроме того, ряд авторов указывает на негативные последствия чрезмерного увеличения беременной матки при наличии множественных миоматозных узлов, которые также увеличиваются в период гестации [62,65]. Как один из механизмов развития гипоксии плода рассматривается гипердинамическая реакция миометрия с сосудистым спазмом и последующим некрозом в области миоматозного узла [87].

Имеются сведения о нарушении системы гемостаза при наличии миомы матки, которые проявляются гиперкоагуляцией, увеличением агрегации тромбоцитов и гиперфибриногемией [70]. Указанные изменения гемостаза также приводят к нарушению микроциркуляции в маточно-плацентарной зоне [33,80].

В связи с изложенным, меры профилактики недостаточности фето-плацентарного комплекса предусматривают влияние на возможные механизмы его развития.

Что касается лекарственных средств, то, прежде всего, назначаются вазоактивные препараты, препараты, улучшающие реологические свойства крови и нейропротекторы. При угрозе прерывания беременности используются  $\beta$ -адреномиметики и антиагреганты прямого и непрямого действия. Все

препараты оцениваются с учетом эмбриотоксического действия [47,138,167,202].

Кроме того, назначаются препараты, способствующие регуляции тканевого обмена, окислительно – восстановительных процессов в тканях. Широко применяются антиоксиданты, гепатопротекторы, ноотропные препараты [35,36].

Большое внимание уделяется методам и срокам родоразрешения [149].

В большинстве источников присутствует мнение, что миома матки небольших размеров не является показанием к оперативному родоразрешению, однако естественные роды необходимо проводить с учетом возможных геморрагических осложнений [26]

Поскольку основной причиной гипоксии плода и ее последствий в виде неврологических нарушений является плацентарная недостаточность, то выбор сроков и способа родоразрешения играет существенную роль в профилактике указанных нарушений и перинатальной смертности [88,151].

Основными критериями досрочного родоразрешения при развитии плацентарной недостаточности считаются критичные нарушения плодово-плацентарного кровотока. В этом случае в интересах плода выбирают оперативное родоразрешение путем проведения операции кесарева сечения [175,218].

Таким образом, вопросы, касающиеся развития, профилактики и терапии ПН у женщин с опухолевыми заболеваниями матки, продолжают оставаться актуальными. Биохимические и ультразвуковые исследования раскрывают новые механизмы развития ПН у женщин с миомой матки. В связи с изложенным, решение вопросов, направленных на предупреждение гипоксических поражений плода у таких женщин заслуживает особого внимания, что послужило основой настоящего исследования.



## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач, нами было проведено полное клиническое обследование и проспективное наблюдение за 182 беременными женщинами, родоразрешенными в условиях Перинатального центра Ульяновской областной клинической больницы с 2015 по 2019гг.

*Предмет исследования:* характер течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с миомой матки.

*Объект исследования:* 98 беременных женщин с верифицированным диагнозом миома матки, имевших место до гестации, но не препятствующие наступлению беременности (основная группа). У 64 (65,3%) из них беременность осложнилась «Хронической фето-плацентарной недостаточностью» (код МКБ-Х О43, включающий «дисфункцию плаценты – О43.8 и признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери О36.3», а также «недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери - О36.5»), различной степени тяжести. В послеродовом периоде диагноз подтверждался гистологическим исследованием плацентарной ткани. У остальных 34 (34,7%), получавших догестационную подготовку и комплексную профилактику фето-плацентарной недостаточности по составленному нами протоколу, беременность и роды протекали без осложнений.

Группу сравнения составили 84 женщины с физиологической беременностью, без анамнестических указаний на гинекологическую патологию и признаков нарушения функции фето-плацентарного комплекса. Женщины отбирались в группы по принципу – случай-контроль, согласно приведенным ниже критериям.

*Критериями включения в группы* являлись: беременность (первая и повторная), отсутствие врожденной и приобретенной острой и хронической, с обострениями в период гестации, экстрагенитальной патологии, отсутствие изоиммунизации по группе крови и резус-фактору.

*Критериями исключения из групп* являлись: нарушения расположения плаценты (предлежание, прикрепление в области маточного рубца после операций на матке), хроническая врожденная или приобретенная экстрагенитальная патология, способная влиять на течение гестационного процесса и нуждающаяся в медикаментозной коррекции, пороки развития матки, аномалии развития плода, многоплодная беременность, генетически обусловленные коагулопатии, инфекции, выявленные в период беременности, в том числе – передающиеся половым путем.

Мы намеренно не включили в основную группу женщин с анамнестическими указаниями на хронические воспалительные заболевания матки и придатков, поскольку наличие хронического эндометрита доказано влияет на процессы nidации и плацентации, а также формирование хориона.

Объект исследования – беременные женщины сравниваемых групп.

Предмет исследования – клинические и лабораторные показатели течения настоящей беременности. Дизайн исследования представлен в схеме 1.

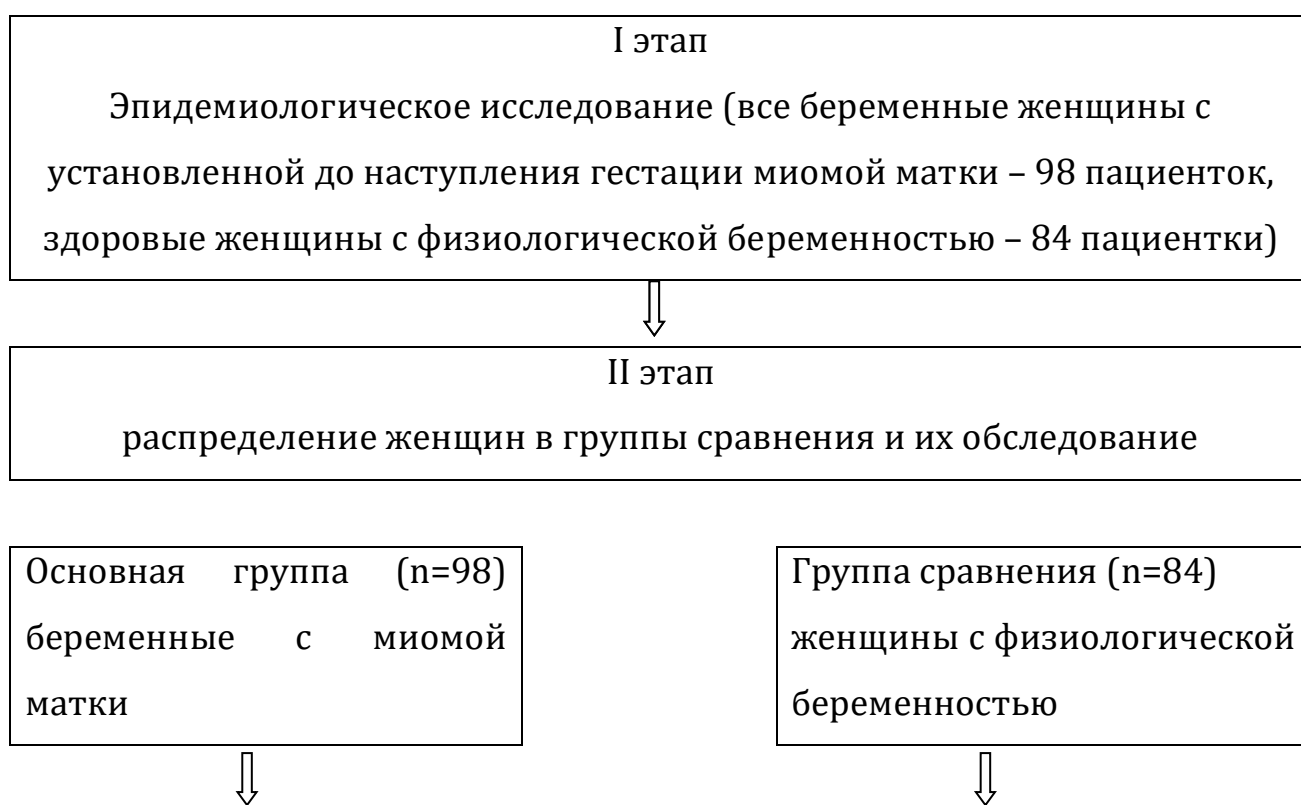




Схема 1. Дизайн проводимого исследования

## 2.1. Состояние соматического, гинекологического здоровья и социальная характеристика женщин выделенных групп

Возраст женщин, включенных в группы сравнения, находился в диапазоне 26 - 38 лет. Средний возраст в основной группе составил 31,1(0,6) года, в группе сравнения 30,2(0,7) лет ( $p=0,33$ ) (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение женщин сравниваемых групп по возрасту

Возраст женщин	Основная группа (n=98)		Группа сравнения(n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
от 25 до 30 лет	42	42,9%	38	45,2%	0,75
от 31 до 35 лет	42	42,9%	30	35,7%	0,32
от 36 лет и более	14	14,2%	16	19,0%	0,39

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Распределение женщин по возрастным группам свидетельствовало о том, что наибольший удельный вес составили беременные моложе 30 лет. Пациенток от 25 до 30 лет в основной группе было 42,9%, в группе сравнения 45,2%, в возрасте от 31 до 35 лет – 42,9% и 35,7%, соответственно.

Старше 36 лет были 14,2% беременных основной группы и 19,0% из группы сравнения. Статистически значимых различий в распределении женщин по возрасту в группах не было.

Образовательный ценз обследуемых беременных в выделенных нами группах представлен в таблице 2.

**Таблица 2 - Распределение женщин сравниваемых групп по уровню образования**

Уровень образования женщин сравниваемых групп	Основная группа (n=98)		Группа сравнения(n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Среднее	14	14,3%	12	14,3%	0,99
Среднее специальное	57	58,1%	48	57,1%	0,89
Высшее	27	27,5%	24	28,6%	0,88

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

В обеих группах преобладали женщины с средним специальным образованием – в основной группе их было 58,1%, в группе сравнения 57,1%, (p=0,99). Существенно меньше было женщин с высшим образованием – 27,5% и 28,6%, соответственно (p=0,89). Остальные 14,3% беременных основной группы и 14,3% группы сравнения имели полное среднее образование (p=0,88).

Далее мы рассмотрели достаточно важный социальный фактор, способный оказывать влияние на развитие ПН – место работы женщин, выделенных групп. Отметим, что на промышленных предприятиях не работала ни одна беременная. На вредные условия труда так же не указала ни одна женщина. В основном женщины выделенных групп работали в сфере обслуживания или были домохозяйками (табл. 3).

**Таблица 3 - Распределение беременных сравниваемых групп по трудовой занятости**

Сфера занятости женщин	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Служащие	54	55,1%	37	44,0%	0,13
Домохозяйки	39	39,8%	44	52,4%	0,09
Работницы агрокомплекса	5	3,1%	3	3,6%	0,60
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Согласно приведенным в таблице данным, большинство женщин в обеих группах были служащими – 55,1% в основной группе и 44,0% в группе сравнения (p=0,13). Занимались домашним хозяйством 39,8% беременных основной группы и 52,4% группы сравнения, остальные 3,1% пациенток основной группы и 3,6% группы сравнения были сотрудницами агрокомплекса (p=0,60). Отметим, что во вредном производстве не была задействована ни одна женщина и в переводе на легкий труд с наступлением беременности не нуждалась.

Что касается семейного положения, распределение женщин по этому социальному показателю приведено в табл. 4.

**Таблица 4 - Распределение беременных сравниваемых групп по семейному положению**

Семейное положение	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Сожительство с постоянным партнером	11	11,2%	7	8,3%	0,51
Зарегистрированный брак	85	86,7%	74	88,1%	0,78
Не в браке	2	2,0%	3	3,6%	0,53

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Согласно полученным нами данным, большинство беременных в обеих группах находились в официально зарегистрированном браке. В основной группе таких пациенток было 86,7%, в группе сравнения – 88,1% (p=0,78). В сожительстве с постоянным партнером беременность наступила у 11,2% женщин основной группе и у 8,3% пациенток в группе сравнения (p=0,51). У остальных женщин настоящая беременность наступила вне брачных отношений. Отметим, что все беременности были желанными. Все женщины в группах состояли на диспансерном учете по беременности, регулярно наблюдались у врача и были обследованы в соответствии с имеющимися приказами, стандартами и протоколами.

Что касается паритета беременности - сведения о нем приведены в табл. 5. Отметим, что к повторнобеременным нами были отнесены женщины, имевшие в анамнезе беременности, которые закончились абортom в ранние сроки или рождением плода, не достигшим жизнеспособного возраста (менее 22 недель, менее 500 г весом). К повторнородящим нами были отнесены женщины, в анамнезе которых имелись беременности, закончившиеся

рождением жизнеспособного плода, независимо от состояния здоровья и последующей жизни новорожденного.

**Таблица 5 - Распределение женщин сравниваемых групп по паритету беременности**

Паритет беременности	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Первобеременные	36	36,7%	31	36,9%	0,97
Повторнобеременные	20	20,4%	15	17,9%	0,66
Повторнородящие	42	42,9%	38	45,2%	0,75

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Представленные в таблице данные свидетельствовали о том, что первобеременных женщин в группах было равное число - 36,7% и 36,9%, соответственно. Повторнобеременных, с прервавшейся до 22 недель беременностью - 20,4% и 17,9%, соответственно (p=0,66). Что касается повторнородящих – в основной группе их было 42,9%, в группе сравнения 45,2%, (p=0,75). Всего женщин, имевших в анамнезе беременности, в основной группе было 63,2%, в группе сравнения- 63,1%.

Исходы предыдущих беременностей, которые также оказывали существенное влияние на последующее состояние репродуктивного здоровья женщин, отражены в табл. 6.



**Таблица 6 - Распределение женщин сравниваемых групп по исходам предыдущих беременностей**

Исход беременности	Основная группа (n=62)		Группа сравнения (n=53)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Физиологические роды доношенным плодом	12	19,4%	35	66,0%	<0,001
Оперативные роды по показаниям со стороны матери	17	27,4%	2	3,8%	<0,001
Оперативные роды по показаниям со стороны плода	10	16,1%	1	1,9%	<0,001
Преждевременные роды (от 22 до 36 недель)	3	4,8%	-	-	-
Поздние выкидыши	1	1,6%	-	-	-
Ранний выкидыш (единственная предыдущая беременность)	7	11,3%	1	1,9%	0,04
Артифициальный аборт	2	3,2%	12	22,6%	<0,001
Замершая в 1 триместре беременность	5	8,1%	1	1,9%	0,12
Привычное невынашивание (более 2-х выкидышей в ранние сроки)	5	8,1%	-	-	-

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Рассматривая исходы предыдущих беременностей женщин сравниваемых групп отметим, что по определенным показателям имелись статистически значимые различия. Так удельный вес женщин с физиологическими родами в

анамнезе в основной группе составил 19,4%, в то время, как в группе сравнения таких женщин было 66,0%, ( $p < 0,001$ ).

Оперативными родами по показаниям со стороны матери предыдущая беременность закончилась у 16,1% женщин основной группы и только у 3,8% из группы сравнения, ( $p < 0,001$ ). Беременностей, закончившихся оперативным родами со стороны плода в основной группе было 16,1% в группе сравнения – только одна женщина 1,9%, ( $p < 0,001$ ). Что касается женщин, имевших в анамнезе преждевременные роды, поздние выкидыши и привычное невынашивание, то такие пациентки регистрировались нами только в основной группе – 4,8%, 1,6% и 8,1%. Медицинские аборт в анамнезе были у 3,2% пациенток основной группы и у 22,6% женщин группы сравнения ( $p < 0,001$ ). На замершую беременность в раннем сроке указали 8,1% женщин основной группы и одна 1,9% в группе сравнения ( $p = 0,12$ ).

Таким образом, у всех женщин фертильность была сохранена, однако исходы предыдущих беременностей имели существенные различия. Отметим, что в основной группе среднее число беременностей в анамнезе на одну женщину составило 0,72(0,1), что было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, в которой этот показатель составил 1,59(0,1) ( $p < 0,001$ ). Для оценки факторов, оказывающих влияние на характер течения беременности и состояние плода, далее нами был проведен анализ экстрагенитальных заболеваний беременных сравниваемых групп, перенесенных до наступления настоящей гестации (табл. 7).

Таблица 7 – Анамнез экстрагенитальной патологии у женщин в сравниваемых группах

МКБ-Х (2018)	Нозологическая форма	Основная группа(n=98)		Группа сравнения(n=84)		p <sub>1-2</sub>
		Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
В 25-34	Детские инфекции (краснуха, корь, паротит)	94	95,9%	81	96,4%	0,86
I95.9	Гипотензия неуточненная	27	27,6%	22	26,1%	0,81
E03.9	Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности	5	5,1%	6	7,1%	0,57
K21.0	Гастроэзофагеальный рефлюкс эзофагитом	4	4,1%	2	2,3%	0,51
N11	Хронический пиелонефрит	17	17,3%	18	21,4%	0,49
E66	Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (1-2 степени)	37	37,8%	33	39,3%	0,83
E46	Белково-энергетическая недостаточность неуточненная (дефицит массы тела)	9	9,1%	7	8,3%	0,84
I83.9	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления	11	11,2%	9	10,7%	0,91
K64.0-64.1	Геморрой первой - второй степени	8	8,2%	6	7,1%	0,78
D50.9	Железодефицитная анемия неуточненная	5	5,1%	3	3,5%	0,61
L23.9	Аллергический контактный дерматит	2	2,0%	2	2,3%	0,87
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп						

Всего женщины основной группы перенесли 219 заболеваний - 2,24(0,1) на одну пациентку, беременные группы сравнения – 189 - 2,25(0,1) на одну пациентку) ( $p=0,94$ ). Отметим, что ни у одной женщины в группах не было хронических болезней, которые могли бы послужить основанием для прерывания беременности по медицинским показаниям. Перечень соматических заболеваний, с которыми женщины вступили в настоящую беременность, отражены в рис. 2. Укажем, что все заболевания находились в состоянии компенсации и не требовали терапии.

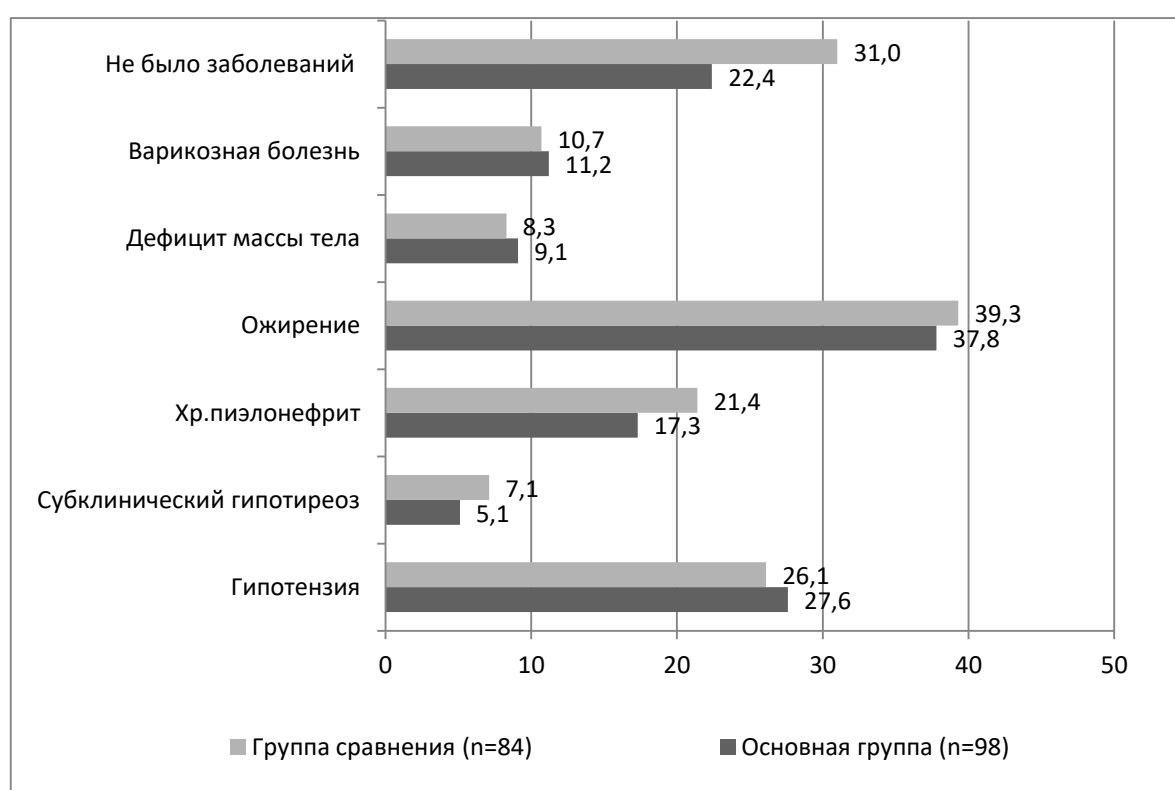


Рисунок 2. Частота и структура сопутствующей соматической патологии (в %) при настоящей беременности у женщин сравниваемых групп.

Анализ перенесенной и сопутствующей соматической патологии у женщин сравниваемых групп указывал на то, что (за исключением перенесенных детских инфекций) наиболее часто в обеих группах встречались такие состояния, как ожирение – удельный вес женщин с избыточной массой

тела в основной группе составил 37,8%, в группе сравнения 39,3%, гипотензия была у 27,6% и 26,1% пациенток, хронический пиелонефрит у 17,3% и 21,4%, соответственно. Отметим, что все указанные нозологические формы были связаны преимущественно с характером питания и образом жизни и не нуждались в медикаментозной коррекции.

Что касается перенесенной до беременности гинекологической патологии, то сведения о ней представлены в табл. 8.

**Таблица 8 - Распределение женщин сравниваемых групп по гинекологической патологии в анамнезе**

МКБ-Х (2018)	Нозологическая форма	Основная группа(n=98)		Группа сравнения(n=84)		p1-2
		Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
N25	Миома матки	75	76,5%	-	-	
N70	Сальпингит и оофорит	12	12,2%	1	1,2%	<0,001
N72	Воспалительные болезни шейки матки	82	83,7%	17	20,2%	<0,001
N73.6	Тазовые перитонеальные спайки у женщин	54	55,1%	3	3,6%	<0,001
N80	Эндометриоз	23	23,5%	-	-	-
N85.0	Железистая гиперплазия эндометрия	5	5,1%	-	-	-
N92.0	Обильные и частые менструации при регулярном цикле	22	22,4%	5	5,9%	<0,001
N94	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом	68	69,4%	11	13,1%	<0,001
N97.0	Женское	4	4,1%	-	-	-

	бесплодие, связанное отсутствием овуляции	с				
Не было указаний на перенесенную гинекологическую патологию	2		2,0%	39	46,4%	<0,001
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп						

Представленные в таблице 8 данные свидетельствовали о том, что у женщин основной группы имелся достаточно широкий спектр перенесенных до беременности гинекологических заболеваний: воспалительные процессы различных отделов половой системы; доброкачественные гиперплазии матки (миома матки). Не представили данные о перенесенных гинекологических заболеваниях 2,0% женщин основной группы и 46,4% беременных группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Среднее число гинекологических заболеваний в анамнезе, приходящихся на одну женщину основной группы составило 3,45(0,2), а в группе сравнения 0,54(0,1) ( $p < 0,001$ ). Наиболее распространенными в основной группе явились воспалительные заболеваний шейки матки – на них указали 83,7% пациенток основной группы и 20,2% группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Второе место по распространенности в основной группе была миома матки и болевые состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом – 76,5%, в группе сравнения пациенток с миомой матки не было, на альгоменорею указали 13,1% женщин, соответственно ( $p < 0,001$ ). Далее следовали тазовые перитонеальные спайки 55,1% и эндометриоз 23,5%. Отметим, что в группе сравнения на спайки, имевшие место до беременности, указывали только 3,6% женщин, данных за эндометриоз в группе сравнения не было ( $p < 0,001$ ). Часть женщин основной группы указывали на особенности менструального цикла до наступления настоящей беременности, такие, как «обильные и частые менструации при регулярном цикле» – 22,4%. В группе сравнения – 5,9%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Такая патология, как железистая гиперплазия эндометрия и бесплодие – были отмечены только женщинами

основной группы: 5,1% и 4,1%, соответственно. В группе сравнения указаний на эти заболевания не было. Отметим, что в первом триместре настоящей гестации миома матки была выявлена у 23,5% женщин основной группы. У всех остальных пациенток миома матки была установлена до наступления беременности. Наглядно спектр перенесенной гинекологической патологии представлен на рис. 3



Рисунок 3. Анамнестические указания на гинекологическую патологию беременных выделенных групп

Таким образом, анамнестические данные женщин выделенных групп свидетельствуют о достаточно широком диапазоне перенесенной гинекологической патологии с преобладанием воспалительных заболеваний

нижних отделов репродуктивной системы, а также доброкачественных гиперпластических состояний матки, отражающих гормональные изменения в женской половой сфере, в частности – миома матки в основной группе. Далее нами были проанализированы данные, касающиеся менструальной функции женщин сравниваемых групп, состоянием которой также во многом определяется дальнейший характер течения беременности.

Что касается менархе женщин сравниваемых групп, то возраст его в основной группе составил 14,2(0,2) лет, в группе сравнения 14,3(0,1) лет ( $p=0,34$ ).

Сведения о течении менструального цикла и его особенностях у женщин сравниваемых групп отражены в табл. 9 и 10.

**Таблица 9 - Распределение пациенток сравниваемых групп по длительности менструального кровотечения и объему теряемой крови**

Длительность менструального кровотечения (в днях)	Величина кровопотери	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
		Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
До 3 дней	Скудные	6	6,1%	4	4,8%	0,69
-	Умеренные	14	14,3%	12	14,3%	0,98
-	Обильные	3	3,1%	1	1,2%	0,37
4-5 дней	Скудные	11	11,2%	3	3,6%	0,04
-	Умеренные	26	26,5%	22	26,1%	0,95
-	Обильные	5	5,1%	2	2,4%	0,33
Более 5 дней	Скудные	14	14,3%	9	10,7%	0,46
-	Умеренные	16	28,6%	22	26,2%	0,11
-	Обильные	3	3,1%	5	6,0%	0,35

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Полученные сведения о длительности кровотечения и количестве теряемой менструальной крови у пациенток выделенных групп указывали на отсутствие статистически значимых различий рассматриваемых показателей.



Таблица 10 - Длительность менструального цикла у женщин сравниваемых групп до наступления настоящей беременности (в днях)

Длительность менструального цикла (в днях)	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
21-24	18	18,4(3,9)	6	7,1(2,8)	0,01
25-30	63	64,3(4,8)	70	83,3(4,1)	<0,01
31-35	17	17,3(3,8)	8	9,5(3,2)	0,11

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Средняя продолжительность менструального цикла в выделенных группах женщин была различной. Так, в основной группе достоверно чаще встречались женщины с коротким менструальным циклом 18,4% против 7,1%, p=0,01. Цикл продолжительностью 31-35 дней так же чаще встречался в основной группе 17,3% против 9,5% , хотя статистически значимого различия определено не было. Формы нарушений менструального цикла до наступления настоящей беременности представлены в рис. 4.



Рисунок 4. Патология менструального цикла в анамнезе женщин сравниваемых групп.

Отметим, что на нормальный менструальный цикл указали только 7,1(2,6) женщин основной группы, и подавляющее большинство пациенток из группы сравнения 78(4,5) (p<0,001).

Наиболее часто женщины основной группы указывали на альгодисменорею 39,8%, на втором месте отмечали гипоменорею 32,7% и часть пациенток указывала на гиперменорею 20,4%. В группе сравнения с такой патологией в анамнезе было 9,5%, 7,1% и 4,8%, соответственно ( $p < 0,01$ ). На наш взгляд такая разница в имеющихся нарушениях менструального цикла связана с особенностями гинекологического здоровья в рассматриваемых группах.

Подводя итог всему вышеизложенному, следует заключить, что у женщин с хронической плацентарной недостаточностью на фоне удовлетворительного соматического здоровья в анамнезе имеются нарушения состояния органов репродуктивной системы, в частности миома матки, воспалительные заболевания репродуктивной системы и патология менструальной функции. Перечисленные анамнестические состояния, за исключением нарушений менструального цикла (изменение объема теряемой крови, альгоменорея), одинаково часто встречались в обеих сравниваемых группах, что позволяет считать полученные далее результаты обследования сопоставимыми.

## **2.2. Метод иммуноферментного исследования (содержание прогестерона, эстриола, 17-ОН-прогестерона, тиреотропного гормона, свободного тироксина и антител к тиреопероксидазе, $\beta$ субъединицы хорионического гонадотропина, Pregnancy-associated Plasma Protein-A)**

Иммуноферментными методами проводилось определение содержания гормонов периферической крови всем женщинам сравниваемых групп. Забор крови осуществлялся в сроках 11-12 недель (прогестерон, эстриол, 17-ОН-прогестерон, ТТГ, Т4,  $\beta$  –ХГЧ, PAPP-A), 18-20 и 30-32 недели гестации (прогестерон, эстриол, 17-ОН-прогестерон). Исследования гормональных показателей осуществлялись на планшетном люминометре Stat Fax 4400 (LuMate) (производитель Awareness Technology Inc., США)

### **2.3. Методы биохимических исследований (содержание в периферической крови глюкозы, холестерина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина) и гомоцистеина.**

Определение биохимических показателей осуществлялось нами на биохимическом анализаторе Olympus AU680 (производитель Mishima Olympus Co., Ltd., Япония) с унифицированным программным обеспечением и едиными реактивами.

Забор крови для исследования производился при поступлении женщины в стационар и в динамике получаемой терапии, также исследования крови проводились в сроке 11-12 и 30-32 недели беременности. Кровь забиралась натощак из локтевой вены в утренние часы (8-10ч). Определяли следующие параметры: глюкоза, гликированный гемоглобин, холестерин и его фракции, АСТ, АЛТ, билирубин, гомоцистеин.

Проводилась проба с метионином в 2 этапа. Первоначально проводили контрольное исследование. Образец крови забирали сразу после завтрака и через 2, 4, 6 и 8 ч. В норме транзиторный пик повышения концентрации гомоцистеина приходится на интервал между 4 и 8 ч. На второй день кровь для исследований берут непосредственно перед нагрузкой и через 2, 4, 6 и 8 ч после перорального приёма метионина (100 мг/кг). Тест считали положительным, если концентрация гомоцистеина в крови в этот промежуток времени превышала результаты контрольного теста на величину, равную или превышающую 2 стандартных отклонения [Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики - Практическое руководство/ А.А. Кишкун// ГЭОТАР-Медиа – 2007 – 822с.]

Уровень гомоцистеина определяли методом жидкостной хроматографии по Дутову А.А. (2016). Результат пересчитывали в мкмоль/л.

Нормой гомоцистеина считались показатели при планировании беременности в пределах 4,44-9,90 мкмоль/л. Женщины с показателями

содержания гомоцистеина при догестационной подготовки выше этих цифр были отнесены в группу риска по невынашиванию беременности и развитию преэклампсии.

#### **2.4. Методы ультразвукового исследования**

Исследование функции фето-плацентарного комплекса проводилось нами с применением ультразвуковой системы экспертного класса Toshiba Aplio XG (SSA-790A) (производитель Toshiba, Япония). Указанная система позволила осуществлять методики визуализации с контрастным усилением VRI (Vascular Recognition Imaging), MFI (Micro Flow Imaging), RSI (Rate Subtraction Imaging), что необходимо для ангиографии и исследования перфузии в реальном времени. Кроме того, для оценки состояния фето-плацентарного комплекса возможности системы позволили проводить контрастную эхографию (Contrast Harmonic Imaging), трехмерную реконструкцию (Fusion 3D-слияние) — комбинацию 3-мерных данных в серой шкале и цветовом доплеровском картировании с визуализацией взаимоотношения сосудистых структур и окружающих тканей плаценты, а также проводить трехмерную реконструкцию в реальном времени (4D) с использованием специализированных датчиков. Исследования плода и фето-плацентарного комплекса проводились нами в соответствии с Приказом №457 МЗ РФ от 28.12.2000. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», включающем «Инструкцию по организации проведения пренатального обследования беременных женщин с целью выявления врожденной и наследственной патологии у плода»; «Схему ультразвукового обследования беременной женщины» и «Схему обследования беременной женщины по оценке состояния внутриутробного развития плода» [82].

Исследования проводились всем беременным в сроках 11-14, 20-24 и 30-34 недели по стандартным протоколам (Приложения). Плацентография включала в себя определение локализации, толщины, формы, структуры плаценты, наличие включений или изменений. Измерялось количество

околоплодных вод, проводилась цервикометрия, оценивались признаки угрозы прерывания беременности. Допплерометрия маточных артерий и артерий пуповины проводилась беременным в сроках 22 и более недель. В процессе проведения оценивали индекс резистентности (ИР), который рассчитывали по формуле  $ИР = С - Д/С$ , где С – максимальная систолическая скорость кровотока, Д – конечная диастолическая скорость кровотока [Митьков В.В., 2005]. Результаты проводимых УЗИ фиксировались в стандартных протоколах (Приложение).

## **2.5. Методы гемостазиологического исследования (определение Д-димера, фибриногена, международного нормализованного отношения)**

Определение гемостатических показателей в динамике беременности у женщин выделенных групп проводилось на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 (компания Sysmex, Япония). Помимо стандартных гемостатических параметров (фибриногена, международного нормализованного отношения (МНО) нами было проведено определение Д-димера и волчаночного антикоагулянта, что позволило исключить из группы женщин с коагулопатиями, приводящими к потере беременности. Исследования крови также проводились в сроках беременности 11-14, 20-24 и 30-34 недель. Причем Д-димер и волчаночный антикоагулянт определялся только в первом триместре гестации.

## **2.6. Метод гистологического исследования плаценты**

Исследование проводилось отделении патологической анатомии областной клинической больницы №1 г.Ульяновска. Все плаценты женщин обеих групп осматривались на наличие дефектов и патологических изменений. Далее, гистологическое исследование плаценты проводилось по стандартным методикам: скальпелем вырезался кусочек размерами 0,5x0,5x0,5 см. Препарат фиксировался в 10% формалине в течение 24 часов, затем промывался

проточной водой и заключался в парафин. Полученную ткань обезвоживали восходящими концентрациями этилового спирта от 40%, 70%, 96% до абсолютного этилового спирта, затем погружали в смесь равных частей абсолютного спирта и ксилола, до просветления. После этого укладывали в сосуд с насыщенным раствором парафина в ксилоле при 37°C в термостат на 2 – 24 часа. Затем переносили в сосуд с чистым парафином в термостат при 56°C на 12 – 24 часа. Перед проведением срезов ткань заливали расплавленным парафином в формочке, охлаждали и наклеивали на подставку парафинового микротом. Толщина среза варьировала от 2 до 6 микронов. После подготовки препараты окрашивали в растворах гемалауна, а затем эозина, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам. Готовый гистологический препарат исследовали методом обзорной микроскопии (Leica DME) (Германия).

## 2.7. Статистическая обработка полученных данных

Для объективизации и статистической достоверности собранного материала, нами до проведения математических расчетов, данные, полученные в выделенных группах женщин, были проанализированы на нормальность распределения с использованием модифицированного критерия Шапиро-Уилка, предусматривающего число наблюдений до 2000. Значимость различий полученных *количественных* результатов с нормальным распределением осуществлялась нами при помощи t- критерия Стьюдента для независимых выборок (критический уровень значимости  $p < 0,05$ ). Для всех количественных данных, подлежащих сравнению по t- критерию Стьюдента рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонение  $M(SD)$ .

Что касается *качественных* данных, расчет значимости их различий осуществлялся нами с использованием критерия  $\chi$ -квадрат, критическим уровнем значимости также считалось значение  $p < 0,05$ . Отметим, что перед проведением статистической обработки все полученные данные были внесены нами в базу программы “Statistica 6” (StatSoft Inc., США). Основанием

проводимой статистической обработки данных служили рекомендации Т.Ланг, Д. Альтман (2014г) [48].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Глава 3. Результаты клинических и лабораторных обследований**

Как было указано выше, обследование и наблюдение женщин в женских консультациях проводилось в соответствии с действующим на период выполнения диссертационного исследования приказом МЗ РФ 572 от 1.11.2012г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» (с изменениями и дополнениями) (принципы ведения соответствуют действующему с 01.01.2021г приказу МЗРФ 1130н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)").

Отметим, что не у всех женщин с миомой матки беременность была планируемая, часть женщин забеременели спонтанно, не проходя никакой догестационной подготовки и предварительного обследования. Как было указано во 2 главе – эти женщины (49 человек) составили 2 основную подгруппу.

#### **3.1. Принципы догестационной подготовки женщин с миомой матки, отягощенным гинекологическим анамнезом и высокой степенью риска развития ХФПН**

Принципы догестационной подготовки женщин, вошедших в исследование, включали в себя:

Обследование (гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Выявление мутации A1298C (Glu429Ala), глюкоза, гликированный

гемоглобин, холестерин и фракции, АСТ, АЛТ, билирубин, Д-димер, коагулограмма, ПЦР на хламидии, уреаплазму, микоплазму, бакпосев из цервикального канала, ВИЧ, гепатиты, ЭДС, тиреотропный гормон и тироксин)

1. Оценка состояния репродуктивного здоровья женщин на основании проведенных лабораторных исследований.
2. Коррекцию выявленных нарушений в течение 3-6 месяцев перед планируемой гестацией, при необходимости повторное обследование.
3. Консультацию терапевта
4. Рекомендации по питанию, режиму, физическим нагрузкам.
5. Контроль развития хориона по показателям содержания ХГЧ, свободного ХГЧ и ультразвуковым критериям развития плода с 12 недели беременности.

Что касается обследований на специфические инфекции, то, как было указано ранее, женщины с выявленными заболеваниями были исключены из групп сравнения.

Данные остальных показателей, отражающие метаболическое и гормональное состояние пациенток изложены в следующей подглаве.

### **3.2. Лабораторные показатели женщин выделенных групп в сопоставлении с ультразвуковыми и клиническими симптомами осложнений беременности в первом триместре**

Клинико-лабораторные исследования состояния здоровья женщин выделенных групп в первом триместре беременности указывали на то, что по основным параметрам биохимических показателей статистически значимых различий выявлено не было и они соответствовали физиологическим нормам (табл. 11).



**Таблица 11 Биохимические и гормональные показатели крови женщин сравниваемых групп в I триместре беременности M(SD)**

Показатель периферической крови, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
Билирубин прямой (мкмоль/л)	12,15(1,73)	11,76(1,82)	0,87
Аспаратаминотрансфераза (АСТ Ед/л)	19,18(2,12)	21,83(2,44)	0,41
Аланинаминотрансфераза (АЛТ Ед/л)	21,22(2,19)	18,70(2,50)	0,44
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)	0,95(0,2)	1,16(0,3)	0,56
Глюкоза (ммоль/л)	4,26(0,13)	4,31(0,18)	0,82
Мочевина (ммоль/л)	4,3(0,15)	4,2(0,11)	0,59
Креатинин (мкмоль/л)	72,4(2,8)	61,3(1,4)	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	3,8(0,23)	4,20(0,11)	0,12
Гомоцистеин (мкмоль/л)	13,1(1,4)	4,5(1,1)	<0,001
(MTHFR) Выявление мутации C677T (Ala222Val) C\C (нормальная ферментная активность)	84 85,7(3,6)	82 97,6(1,7)	0,003
(MTHFR) Выявление мутации C677T (Ala222Val) T/T (сниженная ферментная активность)	14 14,3(3,6)	2 2,4(1,7)	0,003
β- ХГЧ (МЕ/мл)	58200,5(369,2)	57990,4(356,8)	0,68
Кортизол (нмоль/л)	381,4(7,2)	351,2(5,1)	<0,001
ТТГ(мЕд/л)	4,1(0,2)	2,1(0,6)	0,002
Т4св. (пмоль/л)	10,1(0,2)	16,9(0,3)	<0,001
Антитела к пероксидазе АТ ТПО (Ед/мл)	46,2(0,4)	12,8(0,2)	<0,001
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп			

Анализируя полученные биохимические и гормональные результаты, нами было установлено, что по ряду показателей имелись статистически значимые различия у женщин с физиологической беременностью и пациентками с миомой матки. Так, в основной группе среднее содержание креатинина составило 72,4(2,8)мкмоль/л, в группе сравнения 61,3(1,4) мкмоль/л (p<0,001). Достоверно выше в основной группе женщин по сравнению с группой сравнения были показатели кортизола 381,4(7,2) нмоль/л против 351,2(5,1) нмоль/л (p<0,001), соответственно. Отметим, что в основной группе

беременных у 14 - 14,3% женщин была выявлена мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т, в то время, как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2,4% беременных ( $p < 0,001$ ). Соответственно содержание гомоцистеина так же было различным: в основной группе его среднее содержание составило 13,1(1,4) мкмоль/л, в группе сравнения этот показатель был почти в 3 раза ниже - 4,5(1,1) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Что касается показателей уровня гормонов щитовидной железы, то в основной группе среднее значение ТТГ составило 4,1(0,2) мЕд/л, в группе сравнения 2,1(0,6) мЕд/л ( $p = 0,002$ ), тироксина 10,1(0,2) пмоль/л и 16,3(0,3) пмоль/л ( $p < 0,001$ ) и Ат ТПО 46,2(0,4) Ед/мл и 12,8(0,2) Ед/мл ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Мы проанализировали, за счет чего были получены такие различия в показателях. Для этого в основной группе ранжировали показатели гомоцистеина, способные повлиять на средние результаты биохимических и гормональных показателей в группе. Было установлено, что 51,0(5,1) женщин имеют легкую степень ГГЦ, при этом индивидуальные уровни гомоцистеина в крови у них колеблются от 16 до 27 мкмоль/л, у оставшихся 48,9(5,1) беременных индивидуальные показатели находятся в пределах 3,1-5,0 мкмоль/л, что соответствует нормальным показателям при беременности (рис.5).

Что касается группы сравнения, то показатели гомоцистеина у всех женщин находились в физиологических пределах, и не превышали 6,0 мкмоль/л.

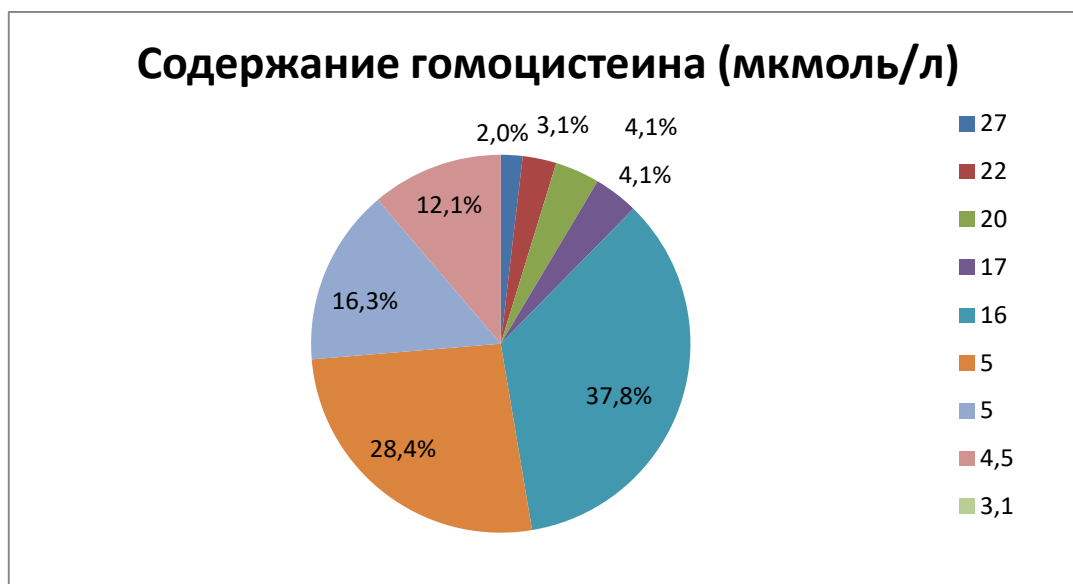


Рисунок 5. Среднее содержание гомоцистеина у женщин основной группы

Изучение индивидуальных показателей содержания тиреоидных гормонов так же заслуживали внимания. Было установлено, что практически у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз (по заключению эндокринолога) – таких женщин в основной группе было 48,0(5,1), в группе сравнения только 2,4(1,7), ( $p < 0,001$ ).

Далее нами были проанализированы показатели периферической крови женщин выделенных групп (табл. 12)

Таблица 12 - Показатели общего анализа крови беременных в 1 триместре М(SD)

Показатель периферической крови, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
1	2	3	4
Гемоглобин (г/л)	119,4(1,5)	122,4(1,7)	0,18
Гематокрит (%)	34,6(1,8)	36,2(0,3)	0,38
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	3,9(0,2)	4,1(0,4)	0,65
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	210,5(15,2)	216,5(22,5)	0,82

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
Лейкоциты ( $10^9/\text{л}$ )	6,2(0,4)	6,4(0,5)	0,99
Эозинофилы (%)	2,1(0,2)	2,2(0,1)	0,65
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,6(0,1)	3,2(0,3)	
Базофилы (BA%)	0,3(0,1)	0,4(0,2)	0,65
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	51,6(2,1)	49,8(3,2)	0,63
Лимфоциты (%)	25,8(1,4)	27,1(2,1)	0,60
Моноциты (%)	4,8(0,7)	4,6(0,5)	0,81
Ретикулоциты (%)	0,3(0,1)	0,6(0,2)	0,18
СОЭ (мм/час)	22,4(0,5)	19,8(0,4)	<0,001

Примечание:  $p_{1-2}$  – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Укажем, что средние показатели общего анализа крови женщин сравниваемых групп укладывались в физиологическую норму и не имели статистически значимых групповых различий. Однако, учитывая различия биохимических показателей, полученные в подгруппе женщин с ГГЦ, нами были также проанализированы показатели периферической крови в этой подгруппе

(рис.6)

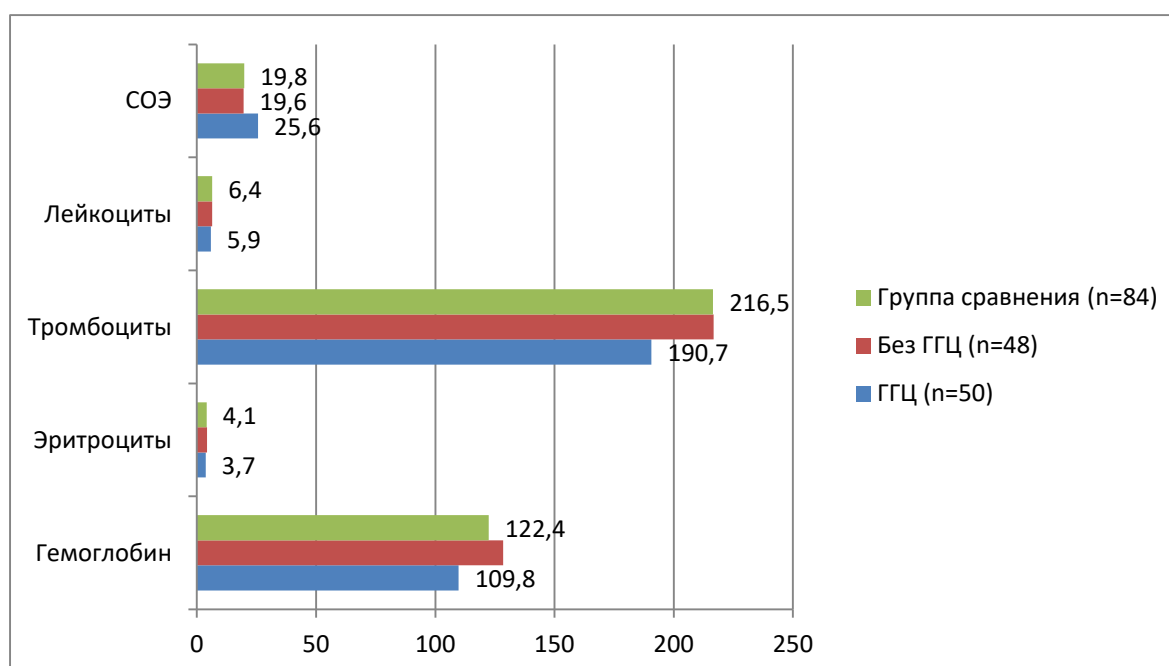


Рисунок 6. Показатели общего анализа крови у женщин сравниваемых групп.

Проводя анализ показателей общего анализа крови у беременных с ГГЦ, можно отметить, что в среднем у таких пациенток наблюдалась анемия легкой степени ( $Hb 109,8(2,1)$  г/л), снижение числа тромбоцитов ( $190,7 \times 10^9$ /л), и лейкоцитов ( $5,9 \times 10^9$ /л) и умеренное повышение СОЭ ( $25,6(0,4)$  мм/ч). Все перечисленное может свидетельствовать о фолиеводефицитной анемии, что укладывается в клинические проявления ГГЦ.

Важную информацию о состоянии здоровья и беременной женщины давал анализ гемостазиограммы, что особенно значимо с ранних сроков гестации (табл. 13)

**Таблица 13 - Показатели гемостаза беременных в 1 триместре M(SD)**

Показатель периферической крови, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
АЧТВ (сек)	19,4(0,3)	18,9(0,4)	0,31
Фибриноген (г/л)	3,7(0,2)	3,9(0,3)	0,57
Антитромбин III (%)	95,4(2,5)	92,8(3,1)	0,51
Протромбиновый индекс по Квику (%)	105,4(3,2)	106,7(4,1)	0,80
Д-димер (нг/мл)	233,6(3,4)	241,3(5,2)	0,21
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп			

Полученные нами данные гемостазиограмм беременных свидетельствовали о том, что все они находились в пределах физиологической нормы. Так, среднее время свертывания крови (АЧТВ) в основной группе находилось в пределах 19,4(0,3) сек, в группе сравнения 18,9(0,4) сек, количество фибриногена в плазме крови составило 3,7(0,2) г/л и 3,9(0,3)г/л, протромбиновый индекс по Квику составил 105,4(3,2)% и 106,7(4,1)%, соответственно. Различий в содержании Д-димера, как основного показателя тромбообразования, также не было - 233,6(3,4) нг/мл и 241,3(5,2) нг/мл, соответственно. Волчаночный антикоагулянт был отрицательным у всех женщин в обеих группах.

Учитывая полученные различия в состоянии основных показателей крови обследуемых беременных, мы проанализировали характер течения беременности в сопоставлении с ультразвуковыми характеристиками развивающегося плода в первом триместре гестации, поскольку именно в первом триместре идет формирование фето-плацентарного комплекса (таблицы параметров УЗИ плодов представлены в приложениях 2-5).

Отметим, что все женщины основной и сравниваемой группы состояли на учете по беременности в женских консультациях. Однако сроки обращения женщин по факту наступления беременности и взятия на учет были разные (табл. 14).

**Таблица 14 - Сроки начала диспансерного наблюдения беременных сравниваемых групп**

Сроки начала диспансерного наблюдения по беременности	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
До 8 недель	41	41,8%	38	45,3%	0,64
От 9 до 12 недель	48	49,0%	39	46,4%	0,73
От 13 недель и позже	9	9,2%	7	8,3%	0,84

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Отметим, что позже 12 недель гестационного срока наблюдались у врача только 9,2% женщин основной группы и 8,3% группы сравнения. Остальные женщины были обследованы и начали наблюдение и коррекцию выявленных нарушений течения беременности до 12 недель.

Отметим, что анализ осложнений первого триместра беременности выявил различия в сравниваемых группах (табл.15).

Таблица 15 - Осложнения первого триместра беременности

Осложнение беременности	Шифр МКБ-X (2018)	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
		Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Анемия беременных:	0 99.0	50	51,0%	2	2,3%	<0,001
Легкой степени		50	51,0%	2	2,3%	<0,001
Кровотечения в ранние сроки беременности	0 20.0	57	58,1%	1	1,2%	<0,001
Рвота беременных легкая или умеренная	0 21.0	68	69,4%	12	14,3%	<0,001
Инфекции половых путей при беременности (кандидозный вульвовагинит)	0 23.5	72	73,5%	7	8,3%	<0,001
Нет осложнений	0 80	24	24,4(4,3)	72	85,7(3,8)	<0,001
Итого M(SD)		1,82(0,2)		0,26(0,1)		<0,001
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп						

Анализ имеющихся осложнений начала беременности свидетельствовал о том, что у половины женщин основной группы имелась анемия легкой степени 51,0%, в группе сравнения таких пациенток было 2,3%, (p<0,001). У 58,1% женщин в первом триместре было зарегистрировано маточное кровотечение, связанное с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой плодного яйца (подтвержденного ультразвуковыми исследованиями – констатация ретрохориальной гематомы), по поводу чего все беременные получали сохраняющую терапию в условиях стационара. В группе сравнения у одной - 1,2% женщины регистрировалось кровотечение из половых путей, которое было связано с децидуальным полипом и не являлось клиническим

проявлением угрозы прерывания беременности. Ранний токсикоз легкой степени был диагностирован у 69,4% пациенток основной группы и только у 14,3% женщин с физиологическим течением беременности. Кроме того, у 73,5% в основной группе и у 8,3% женщин группы сравнения был выявлен кандидозный вульвовагинит и проведено его лечение. Отметим, что у 85,7% женщин группы сравнения вообще никаких осложнений первого триместра беременности выявлено не было, в основной группе таких пациенток было всего 24,4%.

Таким образом, можно сделать вывод, что у беременных женщин с миомой матки, в первом триместре наиболее часто встречаются такие состояния, как фолиеводефицитная анемия легкой степени, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности и дисбиоз половых путей (преимущественно кандидозный вульвовагинит). Все перечисленные состояния сочетаются с такими нарушениями, как ГГЦ и у части женщин субклиническими формами гипотиреоза. Все указанное обуславливает необходимость проведения коррекции и профилактики дальнейших нарушений формирования фето-плацентарного комплекса.

Что касается течения беременности во втором триместре, то эти сведения подробно изложены в следующей подглаве.

### **3.3. Лабораторные показатели женщин выделенных групп в сопоставлении с ультразвуковыми показателями и клиническими проявлениями ПН во втором триместре беременности**

Согласно имеющимся в практическом здравоохранении клиническим протоколам, в начале второго триместра всем беременным был проведен неонатальный скрининг, включающий УЗИ сканирование и биохимические исследования. Для корректного сопоставления полученных результатов, биохимические значения показателей ХГЧ и АФП были переведены нами в



единицы МоМ (МоМ = значение ХГЧ (АФП) по результатам биохимического анализа / среднее значение ХГЧ (АФП) для конкретного срока беременности). Нормальные показатели ХГЧ в начале второго триместра беременности составляют 0,45-2,0 МоМ, а АФП 0,5-2,5 МоМ. Результаты приведены в табл. 16.

**Таблица 16 - Показатели I неонатального скрининга (12-14 нед беременности) женщин сравниваемых групп во II триместре беременности M(SD)**

Показатель, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
АФП (МоМ)	1,22(0,1)	1,27(0,1)	0,72
ХГЧ (МоМ)	0,7(0,1)	1,6(0,2)	<0,001
РАРР-А (ЕД/л)	3,2(0,3)	3,5(0,4)	0,54
Эстриол св. (нмоль/л)	7,2(0,4)	11,8(0,2)	<0,001
УЗИ-признаки ретрохориальной гематомы	58,1(5,0)	-	-

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Отметим, что ультразвуковые маркеры отклонений от нормального развития плода у женщин в группах отсутствовали, однако признаки организующейся ретрохориальной гематомы, которая была диагностирована УЗ-методом еще в первом триместре, были выявлены у 57 пациенток основной группы 58,1(5,0).

Отметим, что все биохимические показатели неонатального скрининга укладывались в физиологическую норму. Однако у беременных основной группы уровень содержания ХГЧ и свободного эстриола был статистически значимо ниже, чем у женщин группы сравнения. Так, в основной группе содержание ХГЧ находилось в пределах 0,7(0,1) МоМ, в то время, как в группе сравнения 1,6(0,2) МоМ(p<0,001). Что касается уровня свободного эстрадиола, то в основной группе его среднее содержание было в пределах 7,2(0,4) нмоль/л,

в группе сравнения 11,8(0,2) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Учитывая тот факт, что ХГЧ и эстриол являются основными факторами, отражающими процессы формирования плаценты, нами было проведено ранжирование женщин по уровню содержания этих показателей (рис. 7).

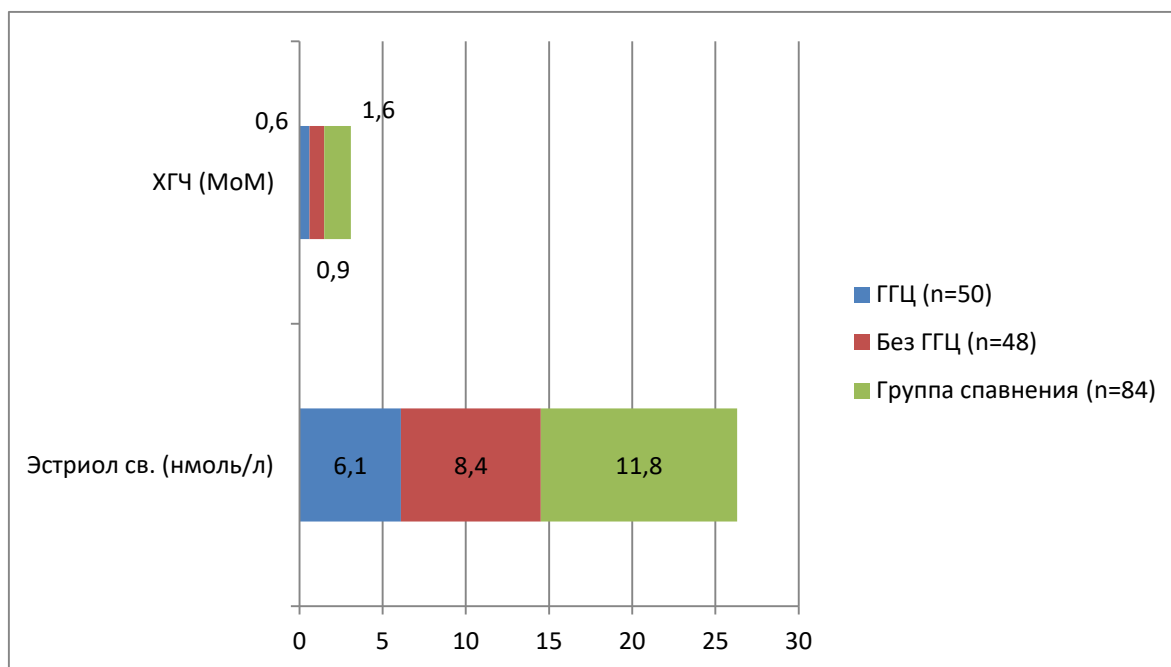


Рисунок 7. Ранжирование женщин по уровню содержания ХГЧ и свободного эстриола в сыворотке крови (12-14 нед беременности).

Самые низкие значения содержания эстриола в основной группе были получены от женщин с ГГЦ и миомой матки – 6,1(0,1) нмоль/л, у женщин без ГГЦ содержание эстриола было выше и составило 8,4(0,2) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Что касается ХГЧ, то по его содержанию были те же тенденции – наименьшее значение регистрировалось у женщин с ГГЦ – 0,6(0,1) МоМ и 0,9(0,1) МоМ, соответственно ( $p = 0,03$ ), соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что у женщин с ГГЦ и миомой матки формирование плаценты сопровождается относительной гормональной недостаточностью, что клинически проявляется угрозой прерывания беременности в ранние сроки, однако при соответствующей коррекции в рамках проведения сохраняющей терапии вынашивание беременности возможно.

Второй неонатальный скрининг включал в себя УЗИ плода с доплерометрией, а также определение содержания АФП и ХГЧ. Исследование проводилось на 20-й неделе беременности (табл. 17).

**Таблица 17 - Показатели II неонатального скрининга (19-21 нед беременности) женщин сравниваемых групп во II триместре беременности M(SD)**

Показатель, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
АФП (МЕ/мл)	21,8(2,7)	22,6(2,2)	0,81
ХГЧ (МЕ/мл)	37,4(3,2)	56,9(3,1)	<0,001
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп			

Результаты биохимического скрининга женщин в 19-21 недели беременности свидетельствовали о том, что, несмотря на то, что показатели АФП и ХГЧ укладывались в пределы физиологической нормы, в сравниваемых группах продолжала сохраняться достоверная разница в уровне ХГЧ. Содержание ХГЧ в основной группе составило 37,4(3,2) МЕ/мл, в то время, как в группе сравнения 56,9(3,1) МЕ/мл (p<0,001), при нормальных лабораторных показателях для этого срока гестации в пределах 25,5 – 177,00 МЕ/мл. Среднее содержание АФП в основной группе составило 21,8(2,7) МЕ/мл, в группе сравнения 22,6(2,2) МЕ/мл (p=0,81), при лабораторной норме 5,22-65,42 МЕ/мл. Для оценки состояния плода и рисков развития задержки его развития мы проанализировали данные доплерометрии фето-плацентарного комплекса (табл.18).

**Таблица 18 - Показатели доплерометрии (19-21 нед беременности) женщин сравниваемых групп M(SD)**

Показатель	Основная группа (n=98)			Группа сравнения (n=84)		
	СДО <sup>1</sup>	ПИ <sup>2</sup>	ИР <sup>3</sup>	СДО	ПИ	ИР
Среднемозговая артерия плода (СМА)	3,7(0,1)	2,1(0,3)	0,74(0,1)	3,5(0,2)	2,3(0,1)	0,72(0,2)
Артерия пуповины 1 (АП1)	3,2(0,2)	1,34(0,1)	0,69(0,1)	3,4(0,2)	1,27(0,2)	0,67(0,2)
Артерия пуповины 2 (АП2)	3,3(0,1)	1,32(0,1)	0,68(0,1)	3,4(0,1)	1,29(0,2)	0,66(0,2)
Маточная артерия левая (МАЛ)	2,1(0,1)	1,2(0,2)	0,54(0,1)	1,9(0,2)	1,4(0,1)	0,55(0,1)
Маточная артерия правая (МАП)	2,3(0,2)	1,3(0,1)	0,58(0,1)	2,2(0,1)	1,5(0,1)	0,52(0,2)

Оценивая кровоток в маточных артериях, сосудах пуповины и среднемозговой артерии плодов отметим, что статистически значимых различий в показателях сравниваемых групп получено не было. Несмотря на достаточно широкий диапазон индивидуальных показателей у всех без исключения женщин сравниваемых групп нарушения кровотока выявлено не было и развитие плодов соответствовало гестационному сроку, т.е. компенсаторные механизмы позволяли нормально развиваться плоду, несмотря на различия в биохимических показателях. Далее нами были проанализированы показатели общего анализа крови в сочетании с гемостазиологическими данными обследуемых женщин (табл. 19). Отметим, что этот анализ мы проводили в соответствии со стандартами обследования в 28-30 недель.

Таблица 19 - Показатели общего анализа крови беременных во 2 триместре М(SD)

Показатель периферической крови, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	P <sub>1-2</sub>
Гемоглобин (г/л)	108,4(2,4)	118,9(1,8)	<0,001
Гематокрит (%)	31,9(1,6)	35,1(0,4)	0,05
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	3,2(0,4)	4,2(0,2)	0,02
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	190,6(12,3)	224,2(18,5)	0,13
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	7,7(0,5)	8,1(0,4)	0,53
Эозинофилы (%)	2,3(0,1)	2,7(0,2)	0,07
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,2(0,3)	3,6(0,2)	0,26
Базофилы (BA%)	0,2(0,1)	0,3(0,2)	0,65
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	56,2(3,3)	53,8(3,4)	0,61
Лимфоциты (%)	22,7(1,8)	24,2(1,3)	0,50
Моноциты (%)	4,7(0,4)	4,2(0,6)	0,48
Ретикулоциты (%)	0,4(0,1)	0,5(0,1)	0,48
СОЭ (мм/час)	37,1(0,4)	35,8(0,2)	0,004

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

К 30 неделе развития плода по данным общего анализа крови у большинства женщин основной группы регистрировалась анемия (преимущественно легкой степени), при этом показатели гемоглобина были достоверно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью - 108,4(2,4) г/л и 118,9(1,8) г/л (p<0,001). Число эритроцитов в крови также было достоверно ниже - 3,2(0,4)×10<sup>12</sup>/л и 4,2(0,2) ×10<sup>12</sup>/л, соответственно (p=0,02). Статистически значимые различия были отмечены так же в показателях СОЭ – в основной группе этот показатель составил 37,1(0,4) мм/ч, в группе сравнения - 35,8(0,2) мм/ч (p=0,004). По остальным параметрам общего анализа крови статистически значимой разницы выявлено не было, что свидетельствовало об адаптации организма женщин основной группы к течению гестационного процесса. Всем женщинам с анемией были назначены препараты железа, витаминотерапия, проведена коррекция ранее назначенной фармакологической поддержки.

Показатели гемостазиограммы отражены в табл. 20.

Таблица 20 - Показатели гемостаза беременных во 2 триместре М(SD)

Показатель периферической крови, ед. измерения	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
АЧТВ (сек)	20,1(0,8)	17,4(0,6)	0,007
Фибриноген (г/л)	5,8(0,1)	4,2(0,6)	0,009
Антитромбин III (%)	100,2(3,5)	88,2(3,2)	0,012
Протромбиновый индекс по Квику (%)	125,1(3,5)	108,2(3,1)	<0,001
Д-димер (нг/мл)	326,1(5,2)	251,1(4,9)	<0,001

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Результаты гемостазиограммы во 2 триместре гестации указывали на то, что, несмотря на сохраняющиеся границы физиологической нормы беременных в обеих группах, средние показатели у женщин с миомой матки были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Так, среднее содержание фибриногена в основной группе составило 5,8(0,1) г/л, в то время, как в группе сравнения - 4,2(0,6) г/л, (p=0,009), Д- димера 326,1(5,2) нг/мл и 251,1(4,9) нг/мл, соответственно (p<0,001). Так же был выше протромбиновый индекс 125,1(3,5)% и 108,2(3,1)% (p<0,001) и АЧТВ 20,1(0,8) сек и 17,4(0,6) сек (p=0,007), соответственно. Полученные результаты указывали на возможность развития гестационных осложнений и изменения адаптационных свойств гемостаза беременных.

Отметим, что второй триместр развития беременности в обеих группах был наиболее стабильным, случаев госпитализации по поводу развития каких либо осложнений зарегистрировано не было. Течение третьего триместра беременности подробно описано в следующей подглаве.

### 3.4. Лабораторные показатели женщин выделенных групп в сопоставлении с ультразвуковыми и клиническими проявлениями ПН в третьем триместре беременности

В процессе ведения беременности в 32-33 недели всем женщинам был проведен третий ультразвуковой неонатальный скрининг.

В результате скрининга было оценено состояние плодов, их соответствие гестационному сроку, проанализированы показатели кровотока в маточных артериях, сосудах пуповины и среднемозговой артерии плода, структура и степень зрелости плаценты. Распределение женщин сравниваемых групп по УЗИ показателям состояния плодов приведено в табл. 21.

**Таблица 21 - Показатели III УЗИ скрининга плодов (32-33 нед беременности) в сравниваемых группах M(SD)**

Ультразвуковой показатель	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
Бипариетальный размер головы (БПР) (в мм)	78,1(0,4)	79,1(0,6)	0,16
Окружность головы (ОР)	285,6(1,3)	288,5(1,2)	0,10
Окружность живота (ОЖ) (в мм)	270,3(1,4)	289,2(1,3)	<0,001
Длина бедренной кости правой (ДБК пр.) (в мм)	60,3(0,5)	61,8(0,4)	0,02
Длина бедренной кости левой (ДБК л.) (в мм)	60,3(0,5)	61,8(0,4)	0,02
Длина плечевой кости правой (ДПК пр.) (в мм)	51,7(0,2)	53,4(0,3)	<0,001
Длина плечевой кости левой (ДПК л.) (в мм)	51,7(0,2)	53,4(0,3)	<0,001
Размер мозжечка (в мм)	37,8(0,3)	38,4(0,3)	0,15
Предполагаемая масса плода (в граммах)	1680,5(145,2)	2140,4(137,2)	0,02
Соответствие размера плода сроку беременности (в нед)	31,2(0,2)	32,5±0,1	<0,001
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп			

Анализ УЗИ показателей размера плодов свидетельствовал о том, что в одном и том же гестационном сроке у женщин основной группы дети были

достоверно меньше, чем в группе сравнения, причем если по показателям БПР - 78,1(0,4) мм в основной группе и 79,1(0,3) мм в группе сравнения и ОГ - 285,6(1,3)мм и 288,5(1,2)мм, соответственно ( $p=0,10$ ), различий выявлено не было, то по остальным параметрам плоды в основной группе достоверно отставали от плодов основной группы. Отметим, что в среднем размеры плодов в основной группе соответствовали гестационному сроку 31,2(0,2) нед, в группе сравнения 32,5(0,1) ед ( $p<0,001$ ). Сравнивая предполагаемую массу плодов в группах отметим, что в основной группе она составила 1680,5(145,2г), в группе сравнения достоверно больше - 2140,4(137,2)г ( $p=0,02$ ). Сопоставляя показатели длины трубчатых костей и окружности живота с параметрами головки, отметим, что в основной группе даже по средним показателям имеются признаки ассиметричного типа ВЗРП 1-2 степени. Для более четкой картины развития плодов в группах мы распределили их по подгруппам в зависимости от наличия ГГЦ (рис. 8).

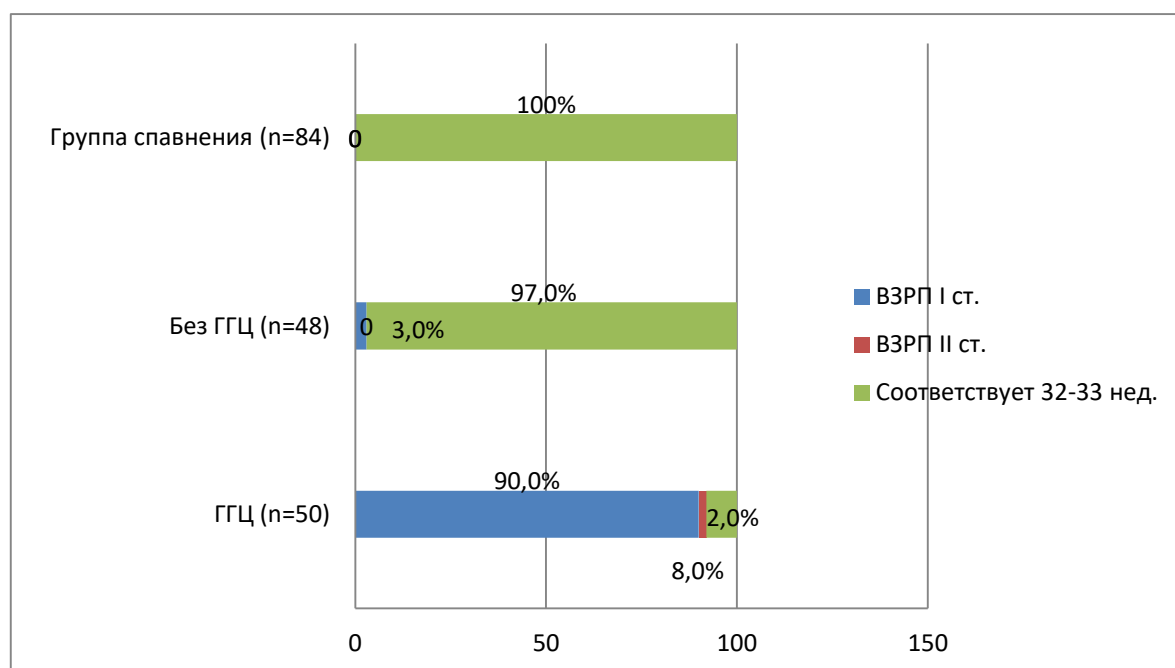


Рисунок 8. Распределение плодов 32-33 нед гестации сравниваемых групп по степени тяжести ВЗРП.

В результате проведенного исследования было установлено, что в группе женщин с физиологическим течением беременности все плоды соответствовали



сроку 32-33 нед. В основной группе женщин у 90% пациенток с ГГЦ регистрировалась ассиметричная степень ВЗРП легкой степени, а у 2% женщин - средней степени (отставание размера плода от срока беременности на 2 недели) У 8% беременных с ГГЦ отклонений в состоянии плодов выявлено не было. Что касается подгруппы без ГГЦ, то ВЗРП легкой степени регистрировалось только у 3% плодов (рис. 9, 10). Остальные 97% плодов подгруппы соответствовали гестационному возрасту.

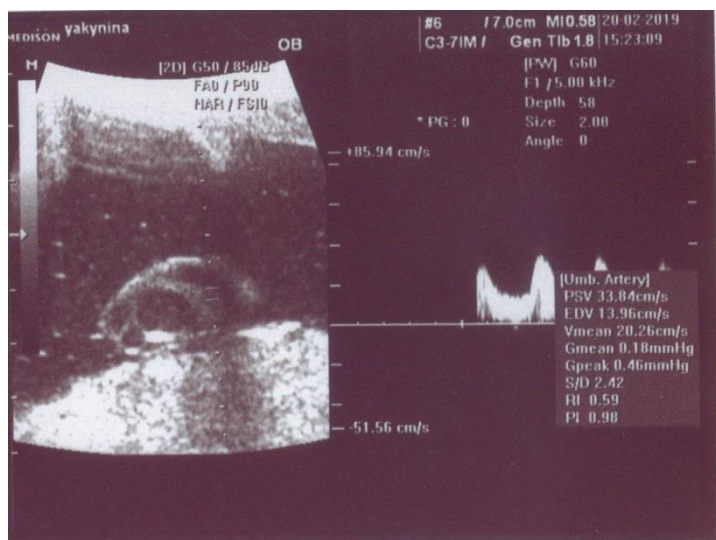


Рисунок 9. Пациентка Я. Д-з: Беременность 1, 35 недель. Поздний СЗРП I-II степени. Нарушение плодово-плацентарного кровотока I степени (собственное наблюдение) (описание в Приложении).

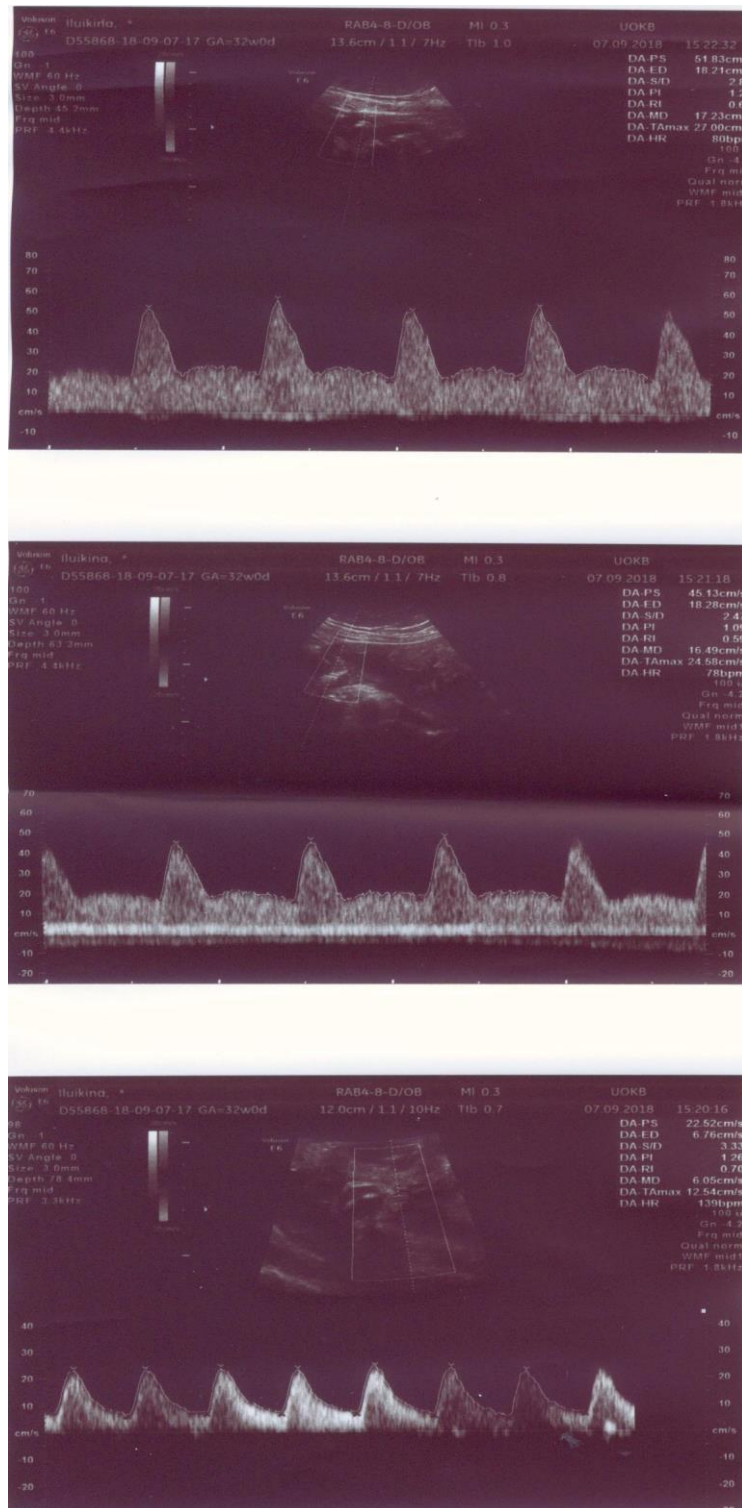


Рисунок 10. Пациентка И. Д-з: Беременность 3, 32 недели. Ранний СЗРП II - III степени ассиметричного типа. Выраженное маловодие (собственное наблюдение) (описание в Приложении).

Для определения причины развития ВЗРП и оценки возможностей ее коррекции, нами были проанализированы УЗИ - показатели состояния плацент.

Было установлено, что у всех женщин с физиологическим течением беременности имела место 1 степень зрелости плаценты. В основной группе таких пациенток было 53,1(5,1), 2 степень была выявлена у 45,9(5,1) женщин и у одной пациентки при второй степени зрелости 1,0(1,0) в структуре плаценты имелись включения. Для того, чтобы оценить функциональные особенности плаценты и ее компенсаторные возможности, далее нами были проанализированы доплерометрические показатели кровотока фето-плацентарного комплекса (табл. 22)

**Таблица 22 - Показатели доплерометрии (32-33 нед беременности) женщин сравниваемых групп M(SD)**

Допплерометрические показатели	Основная группа (n=98)			Группа сравнения (n=84)			p <sub>1-2</sub>
	СДО <sup>1</sup>	ПИ <sup>2</sup>	ИР <sup>3</sup>	СДО	ПИ	ИР	
Среднемозговая артерия плода (СМА)	6,6(0,1)	2,1(0,3)	0,64(0,1)	5,9(0,3)	2,1(0,1)	0,59(0,2)	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,0 p <sub>3</sub> =0,17
Артерия пуповины 1 (АП1)	2,6(0,3)	0,87(0,1)	0,61(0,1)	2,7(0,2)	0,73(0,2)	0,59(0,2)	p <sub>1</sub> =0,21 p <sub>2</sub> =0,64 p <sub>3</sub> =0,06
Артерия пуповины 2 (АП2)	2,4(0,2)	0,88(0,1)	0,60(0,1)	2,6(0,1)	0,74(0,2)	0,58(0,2)	p <sub>1</sub> =0,62 p <sub>2</sub> =0,46 p <sub>3</sub> =0,06
Маточная артерия левая (МАЛ)	2,3(0,1)	1,47(0,2)	0,59(0,1)	1,6(0,1)	1,12(0,1)	0,48(0,1)	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,88 p <sub>3</sub> =0,55
Маточная артерия правая (МАП)	2,4(0,2)	1,46(0,1)	0,58(0,1)	1,5(0,2)	1,14(0,1)	0,47(0,2)	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,22 p <sub>3</sub> =0,37

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Исследования доплерометрии маточных и плодовых сосудов свидетельствовали о том, что к 32 неделе беременности у части женщин основной группы имелись нарушения кровотока маточных артерий, что привело к изменению показателей в среднемозговой артерии плодов. Так, достоверные различия были получены по таким показателям, как СДО МАЛ в основной группе среднее значение составило 2,3(0,1), в группе сравнения это

значение было достоверно ниже 1,6(0,1) ( $p < 0,001$ ), в СДО МАП были получены аналогичные результаты – в основной группе 2,4(0,2), в группе сравнения 1,5(0,2) ( $p < 0,001$ ). Кроме того статистически значимые различия были получены в показателях СДО СМА – в основной группе 6,6(0,1), в группе сравнения - 5,9(0,3) ( $p < 0,001$ ).

Все пациентки с выходящими за нормальные пределы показателями кровотока были госпитализированы в отделение патологии беременных Ульяновской областной клинической больницы (перинатальный центр), где им была проведена соответствующая терапия, согласно имеющимся клиническим протоколам.

Проведенный анализ клинических проявлений осложнений беременности в третьем триместре приведен ниже (табл.23).

**Таблица 23 - Осложнения последнего триместра беременности женщин сравниваемых групп**

Осложнение, шифр МКБ - X (2018)	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
1	2	3	4	5	4
Вызванные беременностью отеки (O12.0)	29	29,6%	11	13,1%	0,005
Преэклампсия от легкой до умеренной (O14.0)	39	39,8%	-	-	-
Варикозное расширение вен во время беременности (O22.0)	18	18,4%	5	5,9%	0,008

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6
Геморрой во время беременности (O 22.4)	22	22,4%	2	2,4%	<0,001
Инфекция почек при беременности (O23.0)	7	7,1%	1	1,2%	<0,05
Инфекция половых путей при беременности (O23.5) (кандидозный вульвовагинит)	62	63,3%	29	34,5%	<0,001
Гидрамнион (O40)	26	26,5%	1	1,2%	<0,001
Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O36.3)	64	65,3%	1	1,2%	<0,001
Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (O36.5)	64	65,3%	-	-	-
Нет осложнений	14	14,3%	82	97,6%	<0,001
Всего осложнений на одну женщину M(SD)	3,37(0,2)		0,59(0,1)		<0,001
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Анализ клинического течения беременности у женщин в сравниваемых группах свидетельствовали о том, что у пациенток с миомой матки частота осложнений составила в среднем 3,37(0,2) случаев на одну женщину, в группе сравнения этот показатель был достоверно ниже - 0,59(0,1) ( $p < 0,001$ ). В основной группе чаще всего регистрировались такие состояния, как «внутриутробная гипоксия плода, требующая предоставления медицинской помощи матери (O36.3)» – 65,3% и, как следствие, «недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (O36.5)» - 65,3% пациенток. У 39,8% женщин беременность осложнилась преэклампсией, преимущественно легкой степени (O14.0), у 29,6% регистрировались отеки вызванные беременностью (O12.0). Отметим, что отеки в группе сравнения были диагностированы у 13,1% женщин ( $p = 0,005$ ). «Инфекция половых путей при беременности (O23.5)», преимущественно кандидозный вульвовагинит, были диагностированы у 63,3% пациенток основной группы и у 34,5% беременных группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Заслуживала внимания также

достаточно высокая частота случаев многоводия – гидроамнион (O40) был выявлен к 32 неделе гестации у 26,5% беременных основной группы и у одной 1,2% женщины группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, подводя итог характера течения гестационного процесса у женщин с опухолевыми процессами матки, отметим, что у большинства у них до наступления беременности регистрируется ГГЦ, у части – субклинические формы гипотиреоза, по-видимому, патогенетически связанные друг с другом.

Эти состояния, при отсутствии коррекции, влияют на течение беременности, нарушая формирование фето-плацентарного комплекса, что по мере развития беременности может проявляться в ранние сроки угрозой ее прерывания, а в более поздние – формированием хронической плацентарной недостаточности, приводящей, в свою очередь к хронической гипоксии и задержке развития плода. Далее нами были рассмотрены исходы родов и оценено состояние новорожденных, что более подробно описано в следующей главе.

#### **Глава 4. Исходы беременности, особенности течения послеродового периода и состояние новорожденных у женщин сравниваемых групп**

Рассматривая исходы беременности в сравниваемых нами группах отметим, что случаев перинатальной и материнской смерти не было. В тоже время, число выявленных родовых и перинатальных осложнений в группах было различным.

##### **4.1. Исходы беременности и состояние новорожденных в сравниваемых группах**

Отметим, что подавляющее большинство женщин доносили беременность до физиологического срока, глубоко недоношенных детей в группах не было (табл. 24.)

**Таблица 24 - Распределение женщин сравниваемых групп в зависимости от гестационного срока родоразрешения**

Срок беременности	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
34-36 нед	4	4,1%	-	-	-
37-40 нед	47	75,5%	66	78,6%	<0,001
41-42 нед	20	20,4%	18	21,4%	0,86

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Рассматривая исходы настоящей гестации укажем, что в сроке до 37 недель беременность закончилась только у 4,1% женщин основной группы, в группе сравнения таких женщин не было. Остальные женщины были родоразрешены в срок от 37 до 42 недель беременности.

Оперативными родами (проведена операция кесарево сечение) - беременность закончилась у 34,7% женщин основной группы и у 10,7% пациенток группы сравнения (p<0,001) (табл. 25).

**Таблица 25 - Показания к оперативному родоразрешению в сравниваемых группах**

Показания к оперативному родоразрешению МКБ-Х (2018)	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка (O34.1)	6	6,1%	-	-	-
Неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств (O34.2)	9	9,2%	5	6,0%	0,41
Резко выраженное варикозное расширение вен в области влагалища и вульвы (O22.1).	2	2,0%	-	-	-
Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся консервативной терапии (беспорядочные схватки, гипотоническая дисфункция матки, нерегулярные схватки, слабые схватки) (O62.2).	7	7,1%	3	3,6%	0,28
Ягодичное предлежание относительно крупного плода (O32.2).	-	-	1	1,2%	-
Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O63.3).	7	7,1%	-	-	-
Отслойка нормально или низко расположенной плаценты (O45.8) ПОНРП	3	3,1%	-	-	-
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Отметим, что показания к оперативному родоразрешению были разными в сравниваемых группах. Так, в основной группе присутствовали такие показания, как миома матки, препятствующая рождению ребенка – 6,1%,



резко выраженное расширение вен влагалища и вульвы –2,0%, хроническая фето-плацентарная недостаточность, сопровождающаяся угрозой острой гипоксии плода в родах 7,1%, а также ПОНРП – 3,1%. Кроме того в обеих группах регистрировались такие показания, как неполноценный рубец после предыдущей операции на матке – в основной группе таких пациенток было 9,2%, в группе сравнения 6,0%, аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции –7,1% и 3,6%, соответственно (p=0,41). Кроме того, у одной - 1,2% женщины в группе сравнения операция кесарево сечение была проведена по поводу несоответствия размеров плода и материнского таза при тазовом предлежании относительно крупного плода.

Родами через естественные родовые пути беременность закончилась у 65,3% женщин основной группы и у 89,3% пациенток группы сравнения (p<0,001) (табл. 26.)

**Таблица 26 - Осложнения естественных родов в сравниваемых группах**

Осложнения родов и родоразрешения (O60-O75)	Основная группа (n=64)		Группа сравнения (n=75)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
1	2	3	4	5	6
Затянувшийся первый период родов (O63)	7	10,9%	1	1,3%	0,04
Роды, осложнившиеся изменениями частоты сердечных сокращений плода (O68.0)	19	29,7%	2	2,7%	<0,001
Роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость (O68.1)	11	17,2%	4	5,3%	0,10

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6
Роды, осложнившиеся появлением других признаков стресса плода (O68.8)	9	14,1%	2	2,7%	0,04
Разрыв промежности первой степени в процессе родоразрешения (O70.0)	38	59,4%	39	52,0%	0,30
Другие кровотечения в раннем послеродовом периоде (O72.1) гипотоническое	3	4,6%	-	-	-
Инфекция хирургической акушерской раны (O86.0)	2	3,1%	1	1,3%	0,64
Преждевременные роды самопроизвольные (спонтанные) O60.0	4	6,25%	-	-	-
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Отметим, что большинство интранатальных осложнений в основной группе было связано с нарушениями сердечного ритма плода в родах. Так, у 29,7% женщин были выявлены изменения частоты сердечных сокращений плода, у 17,2% выход мекония в амниотическую жидкость, у 14,1% признаки дистресса плода. В группе сравнения женщин с такими нарушениями было 2,7%, 5,3% и 2,7%, соответственно. Следующая группа родовых осложнений относилась непосредственно к женщинам, так, в обеих группах было примерно равное число разрывов промежности первой степени (включены эпизио- и перинеотомии) - 59,4% в основной группе и 52,0% ( $p=0,30$ ) в группе сравнения. Кровотечения в раннем послеродовом периоде регистрировались только в основной группе – таких пациенток было 4,6%, инфицирование акушерской раны было у 3,1% женщин основной группы и у одной 1,3% в группе сравнения ( $p=0,64$ ). Кроме того, в основной группе у 6,25% роды были преждевременными. В группе сравнения все роды были в срок.

Далее нами были проанализированы данные о состоянии детей в сравниваемых группах (табл. 27).

Таблица 27 - **Средняя масса новорожденных в группах по срокам рождения**  
**M(SD)**

Срок гестации	Основная группа (n=98)	Группа сравнения (n=84)	p <sub>1-2</sub>
34-36 нед	2465,5(25,8)	-	-
37-40 нед	2980,6(42,5)	3450,6(22,9)	<0,001
41-42 нед	3056,3(32,3)	3560,2(32,4)	<0,001

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Анализ массы родившихся детей свидетельствовал о том, что в основной группе дети были достоверно легче, чем в группе сравнения. Дети, родившиеся преждевременно в среднем имели массу 2465,5(25,8). Новорожденные, родившиеся в сроке гестации от 37 до 40 недель в основной группе весили в среднем 2980,6(42,5)г, в группе сравнения - 3450,6(22,9) (p<0,001), те же тенденции были в группе детей, рожденных в сроках 41-42 нед - 3056,3(32,3)г и 3560,2(32,4)г, соответственно (p<0,001).

Таблица 28 - **Оценка новорожденных по Апгар (Сильверману) в баллах при рождении и через 5 мин после родов M(SD)**

Сроки рождения	Группы женщин				p <sub>1-2</sub> при рождении
	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		
	При рождении	Через 5 мин	При рождении	Через 5 мин	
34-36 нед (баллы по шкале Сильвермана)	1,2(0,2)	1,2(0,2)	-	-	-
37-40 нед (баллы по Апгар)	6,8(0,2)	7,5(0,1)	8,5(0,2)	9,0(0,2)	<0,001
41-42 нед (баллы по Апгар)	7,2(0,3)	7,5(0,2)	8,2(0,1)	8,6(0,2)	<0,01

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Полученные результаты свидетельствовали о том, что детей с дыхательными расстройствами в основной группе родилось статистически значимо больше, чем в группе сравнения. У женщин с физиологически

протекающей беременностью было только 2,4% ребенка с асфиксией средней степени при рождении. Через 5 мин после родов таких детей в группе не было. В основной группе ситуация была несколько сложнее. В группе недоношенных детей у всех новорожденных при рождении и с сохранением через 5 мин отмечались признаки легкой дыхательной недостаточности, оцененные в среднем на 1,2(0,2) балла по шкале Сильвермана. Что касается доношенных детей, то показатели гипоксии при рождении и через 5 мин после родов отражены на рис. 11.

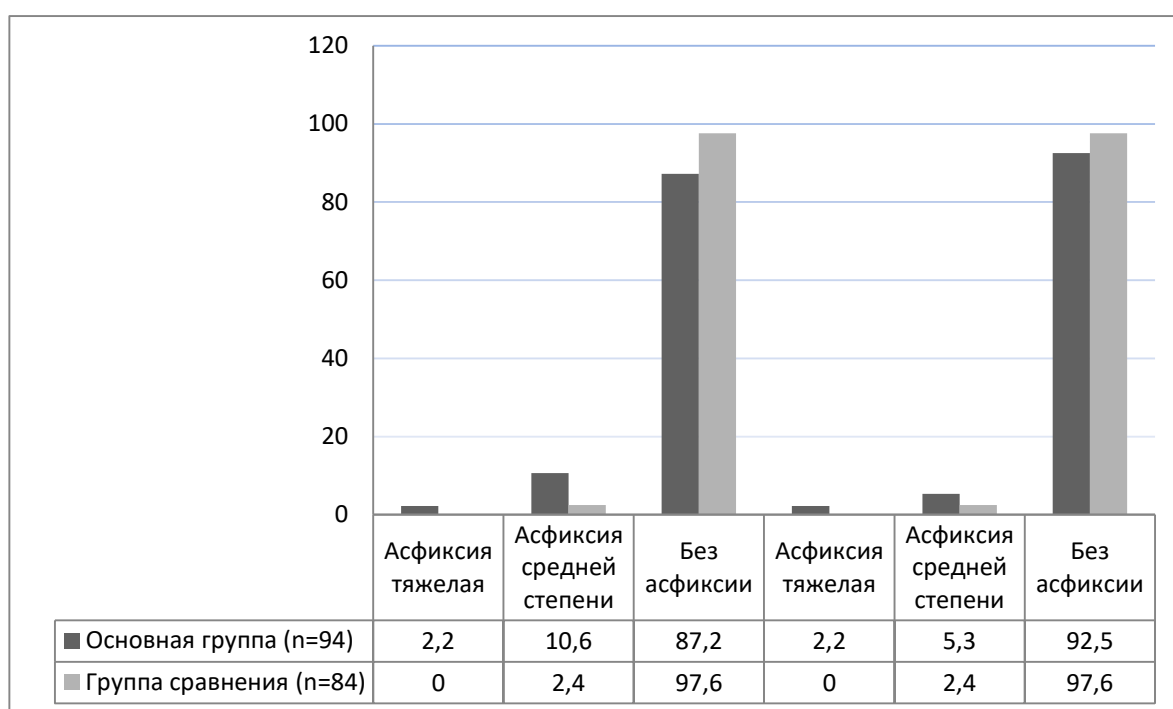


Рисунок 11. Удельный вес новорожденных в группах (в %) в зависимости от степени асфиксии при рождении (сразу после родов и через 5 мин).

Отметим, что из 94 доношенных детей в асфиксии тяжелой степени родилось 2,2% ребенка, средняя степень тяжести асфиксии при рождении была зарегистрирована у 10,6% и без асфиксии родилось 82 ребенка (87,2%). Укажем, что нарушения состояния фето-плацентарного комплекса, выявленные при проведении УЗ исследования и доплерометрии были подтверждены гистологическими показателями состояния плацент.

Все морфологические изменения плаценты были разделены нами на 5 групп, которые включали: нарушения маточного-плацентарного кровообращения; нарушения плодово-плацентарного кровообращения; нарушения созревания ворсин хориона; компенсаторно-приспособительные изменения плаценты и воспалительные изменения оболочек (табл. 29).

**Таблица 29 - Морфологическое строение плацент от женщин сравниваемых групп**

Гистологические показатели		Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
		Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Нарушения маточного-плацентарного кровообращения	Инфаркт плаценты	7	7,1%	1	1,2%	0,04
	Полнокровие ворсин	7	7,1%	1	1,2%	0,04
	Выпадение фибрина	26	26,5%	1	1,2%	<0,001
Нарушения плодово-плацентарного кровообращения	Кровоизлияния в строму ворсин	41	41,8%	1	1,2%	<0,001
	Фиброз стромы ворсин	39	39,8%	-	-	-
	Эндоваскулит	39	39,8%	-	-	-
Компенсаторно-приспособительные изменения	Эмбриональных	21	21,4%	2	2,4%	<0,001
	Склерозированных	22	22,4%	2	2,4%	<0,001
	Диссоциированное развитие плаценты	9	9,2%	1	1,2%	0,01
<b>Очаговая инфильтрация оболочек</b>		27	27,6%	1	1,2%	<0,001
<b>Нормальное строение плаценты соответственно сроку гестации</b>		14	14,2%	82	97,6%	<0,001
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп						

Было установлено, что нормальное строение последов, соответствующих гестационному сроку, определялось у 14,2% женщин

основной группы и у 97,6%. Нарушения маточно – плацентарного кровотока, которые реализовались в инфарктах плаценты с выпадением фибрина и полнокровием ворсин регистрировались у 7,1% пациенток основной группы и одной (1,2%) женщины группы сравнения ( $p=0,04$ ). В 41,8% плацент от женщин основной группы были обнаружены признаки нарушения плодово-плацентарного кровотока, которые выражались в стромальных кровоизлияниях, в 39,8% случаев к этим проявлениями добавлялись эндovasкулит и стромальных фиброз ворсин. Среди плацент группы сравнения такой случай был единичным - 1,2%, ( $p<0,001$ ). В остальных плацентах были выявлены компенсаторно –приспособительные изменения, такие, как склероз ворсин или диссоциированное развитие плаценты. Что касается воспалительных изменений, то они регистрировались в 27,6% случаев, что в большинстве своем клинически проявлялось многоводием. В группе сравнения только в одной 1,2% плаценте были обнаружены подобные изменения ( $p<0,001$ ).

Рассматривая состояние здоровья женщин в послеродовом периоде отметим, что в основной группе среднее число осложнений, приходящихся на одну женщину было почти в два раза выше, чем в группе сравнения – 0,43(0,03) против 0,22(0,05) случаев ( $p<0,001$ ) (табл. 30).

**Таблица 30 - Осложнения послеродового периода в сравниваемых группах**

Послеродовое осложнение МКБ-Х (2018)	Основная группа (n=98)		Группа сравнения (n=84)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
1	2	3	4	5	6
Расхождение швов промежности (O90.1)	8	8,2%	2	2,4%	0,07
Гематома акушерской хирургической раны (O90.2)	3	3,1%	-	-	-
Послеродовый эндометрит (O85)	4	4,1%	-	-	-
Плацентарный полип (O90.8)	4	4,1%	-	-	-

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
Геморрой в послеродовом периоде (O87.2)	6	6,1%	3	3,6%	0,42
Трещина соска, связанная с деторождением (O92.1)	18	18,4%	14	16,7%	0,76
Не было осложнений	68	69,4%	80	95,2%	<0,001
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Рассматривая структуру осложнений отметим, что в основной группе регистрировались такие состояния, как гематома хирургической раны - 3,1%, послеродовый эндометрит – 4,1% и плацентарный полип - 4,1%. Таких осложнений в группе женщин с физиологическим течением гестационного процесса диагностировано не было. Из других осложнений, наиболее часто в обеих группах встречались трещины соска – в основной группе 18,4%, в группе сравнения 16,7%; геморрой в послеродовом периоде – 6,1% и 3,6%, а также расхождение швов промежности – 8,2% и 2,4%, соответственно. Отметим, что общее число женщин с послеродовыми осложнениями в основной группе было статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Так, без осложнений, связанных непосредственно с родами, в основной группе было 69,4%, в группе сравнения 95,2% ( $p < 0,001$ ).

Далее нами были проанализированы особенности течения беременности и родов у женщин с опухолевыми заболеваниями матки, о чем подробно изложено в следующей подглаве.

#### **4.2. Течение беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с миомой матки**

Поскольку целью нашей работы являлась оценка профилактических мер, касающихся развития и характера течения фето-плацентарной недостаточности, всех женщин основной группы (как было указано в

предыдущей главе) мы разбили на 2 подгруппы по 49 человек в зависимости от используемого алгоритма гестационной подготовки.

В первой подгруппе беременность наступила спонтанно и никакой догестационной подготовки женщины не получали. Коррекцию нарушений состояния здоровья пациентки получали после того, как началось наблюдение по беременности.

Во второй подгруппе пациентки планировали беременность, и начинали догестационную подготовку за 3 - 6 мес до наступления настоящей беременности.

Распределение пациенток основной группы представлено в табл. 31.

**Таблица 31 - Распределение женщин основной группы на подгруппы в зависимости от догестационной подготовки**

Наличие гомоцистеинемии	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 2 (n=49)	
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе
С ГГЦ (n=50)	21	42,8%	29	59,2%
Без ГГЦ (n=48)	28	57,2%	20	40,8%

Отметим, что в первой подгруппе женщин (получавших догестационную подготовку) ГГЦ была выявлена у 42,8% пациенток, нормальные показатели гомоцистеина определялись у 57,2% женщин. Примерно такое же распределение беременных было во 2 подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку – с ГГЦ 59,2% и без ГГЦ 40,8% женщин. Укажем, что коррекция ГГЦ в первой подгруппе была начата до планируемой беременности и продолжалась в течение всего срока гестации и в послеродовом периоде. У женщин второй подгруппы ГГЦ выявлялась уже после установления факта беременности и коррекция осуществлялась по мере прогрессирования гестации.



Распределив родильниц таким образом, мы проанализировали характер течения гестационного процесса в выделенных группах (табл.32).

**Таблица 32 - Осложнения беременности у женщин основной группы в зависимости от проведения догестационной подготовки**

Осложнение беременности	Шифр МКБ-Х	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 2 (n=49)		p <sub>1-2</sub>
		Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
<b>I триместр беременности</b>						
Анемия беременных:	О 99.0	11	22,4%	39	79,6%	<0,001
Легкой степени		11	22,4%	39	79,6%	<0,001
Кровотечения в ранние сроки беременности	О 20.0	12	24,5%	45	91,8%	<0,001
Рвота беременных легкая или умеренная	О 21.0	27	55,1%	41	83,7%	0,002
Инфекции половых путей при беременности (кандидозный вульвовагинит)	О 23.5	33	67,3%	39	79,6%	0,16
Нет осложнений	О 80	16	32,7%	8	16,3%	0,05
<b>III триместр беременности</b>						
Вызванные беременностью отеки	О12.0	8	16,3%	21	42,9%	0,003
Преэклампсия от легкой до умеренной	О14.0	11	22,4%	28	57,1%	<0,001
Варикозное расширение вен во время беременности	О22.0	11	22,4%	7	14,2%	0,30
Геморрой во время беременности	О 22.4	9	18,4%	13	26,5%	0,33

Продолжение таблицы 32

Инфекция почек при беременности	023.0	5	10,2%	2	4,1%	0,24
Инфекция половых путей при беременности (кандидозный вульвовагинит)	023.5	28	57,1%	34	69,4%	0,24
Гидрамнион	040	7	14,3%	19	38,7%	0,005
Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери	036.3	25	51,0%	39	79,6%	0,002
Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	036.5	25	51,0%	39	79,6%	0,002
Нет осложнений	0 80	12	24,5%	2	4,1%	0,003
Примечание: $p_{1-2}$ – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп						

Анализ течения беременности свидетельствует о том, что в первом триместре, когда идет формирование фето-плацентарного комплекса, в группе женщин, получавших догестационную подготовку, независимо от наличия ГГЦ, число осложнений беременности было статистически значимо ниже, чем во второй подгруппе – не готовящихся к беременности. Так, в первой подгруппе анемия легкой степени регистрировалась у 22,4(6,0) женщин, во 2 подгруппе у 79,6% ( $p<0,001$ ), угроза прерывания беременности, которая сопровождалась ретрохориальной гематомой диагностировалась у 24,5% женщин 1 подгруппы и у 91,8% второй ( $p<0,001$ ). Кроме того, в 1 подгруппе было статистически значимо меньше случаев раннего токсикоза – рвота беременных была у 55,1% женщин по сравнению с 2 подгруппой, в которой таких пациенток было 83,7% ( $p<0,001$ ).

Что касается дальнейшего развития беременности, то наибольшее число осложнений относилось к формированию недостаточности плацентарного комплекса. Так, в 1 подгруппе у половины женщин 51,0% во время третьего скрининга были выявлены признаки хронической ПН, которые привели к задержке роста плода и требовали дополнительных лечебных мер. Во второй подгруппе таких пациенток было статистически значимо больше –79,6% ( $p<0,001$ ). Отметим, что у 14,3% беременных в 1 подгруппе и у 38,7% женщин во 2 подгруппе было выявлено многоводие, преимущественно умеренное ( $p=0,005$ ). Без осложнений беременность протекала у 24,5% женщин 1 подгруппы и только у 4,1% пациенток 2 подгруппы ( $p=0,003$ ).

Таким образом, проведенный анализ течения беременности у женщин с миомой матки, свидетельствует о том, что догестационная подготовка в 1,5 раза снижает частоту формирования ПН и ее назначение оправдано в целях сохранения и развития планируемой беременности. Далее мы оценили влияние проводимой терапии на состояние новорожденных в подгруппах. Отметим, что оперативными родами беременность закончилась у 12,2(4,7) женщин 1 подгруппы и 57,1(7,1) во 2 подгруппе ( $p<0,001$ ). У сотальных пациенток были естественные роды. Показания к оперативному родоразрешению представлены в табл. 33.

**Таблица 33 - Показания к оперативному родоразрешению у женщин с миомой матки**

Показания к оперативному родоразрешению (МКБ-10)	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 2 (n=49)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка (O34.1)	2	4,1%	4	8,1%	0,41
Неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств (O34.2)	1	2,0%	8	16,3%	0,01
Резко выраженное варикозное расширение вен в области влагалища и вульвы (O22.1).	-	-	2	4,1%	-
Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся консервативной терапии (беспорядочные схватки, гипотоническая дисфункция матки, нерегулярные схватки, слабые схватки) (O62.2).	1	2,0%	6	12,2%	0,04
Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O63.3).	1	2,0%	5	10,2%	0,09
Отслойка нормально или низко расположенной плаценты (O45.8)	-	-	3	6,1%	-
Примечание: p <sub>1-2</sub> - показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Что касается показаний к оперативным родам, то в 1 подгруппе имели место такие состояния, как опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка (O34.1) – 4,1%, неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств (O34.2) – 2,0%, слабые схватки (O62.2) – 2,0% и только у одной пациентки имелись признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O63.3) – 2,0%.

Во второй подгруппе ситуация сложилась несколько иной. Так, опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка (O34.1) диагностировались у 8,1%, неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств (O34.2) у 16,3% ( $p=0,01$ ), статистически значимо больше, чем в 1-й подгруппе было число случаев аномалий родовой деятельности, не поддающихся медикаментозной коррекции (O62.2) –12,2% ( $p=0,04$ ). У 10,2% женщин имелись признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O63.3).

Кроме того, 6,1% женщины были прооперированы по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (O45.8). Далее нами были рассмотрены осложнения в естественных родах (табл. 34).

**Таблица 34 - Осложнения родового процесса женщин с опухолевыми процессами матки**

Осложнения родов и родоразрешения (O60-O75)	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 2 (n=49)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Затянувшийся первый период родов (O63)	3	6,1%	4	8,1%	0,69
Роды, осложнившиеся изменениями частоты сердечных сокращений плода (O68.0)	4	8,2%	15	30,6%	0,004
Роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость (O68.1)	3	6,1%	8	16,3%	0,11
Роды, осложнившиеся появлением других признаков стресса плода (O68.8)	1	2,0%	8	16,3%	0,01
Разрыв промежности первой степени в процессе родоразрешения (O70.0)	18	36,7%	20	40,8%	0,68
Другие кровотечения в раннем послеродовом периоде (O72.1) гипотоническое	1	2,0%	2	4,1%	0,56
Инфекция хирургической акушерской раны (O86.0)	-	-	2	4,1%	-
Преждевременные роды самопроизвольные (спонтанные) O60.0	-	-	4	8,1%	-
Всего осложнений на 1 женщину M(SD)	0,61(0,1)		1,28(0,2)		0,003
Примечание: p <sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп					

Укажем, что среднее число осложнений родов в 1 подгруппе было статистически значимо ниже, чем во второй - 0,61(0,1) на одну женщину в подгруппе против 1,28(0,2) во второй подгруппе ( $p=0,003$ ). Наибольшие различия были получены по таким параметрам, как роды, осложнившиеся нарушениями состояния плода и дистрессом – в общей сложности таких пациенток в 1 подгруппе было 16,3%, в то время, как во 2-й подгруппе почти в 4 раза больше – 62,3% ( $p<0,001$ ). Отметим, что преждевременные роды регистрировались только во 2-й подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку - 8,1%.

Наиболее значимыми среди осложнений были кровотечения в раннем послеродовом периоде, которые угрожали жизни женщины – в 1-й подгруппе такой случай был единичным 2,0% во 2-й гипотоническое кровотечение диагностировали у двух женщин 4,1% ( $p=0,56$ ). Кроме того, во 2-й подгруппе у 4,1% женщин было инфицирование акушерской раны. Что касается осложнений послеродового периода, то эти показатели отражены в табл. 35.

**Таблица 35 - Осложнения послеродового периода в сравниваемых группах**

Послеродовое осложнение МКБ-10	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 2 (n=49)		p <sub>1-2</sub>
	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	Абсолютное значение	Удельный вес от общего числа женщин в группе	
Расхождение швов промежности (O90.1)	3	6,1%	5	10,2%	0,46
Гематома акушерской хирургической раны (O90.2)	1	2,0%	2	4,1%	0,56
Послеродовый эндометрит (O85)	1	2,0%	3	6,1%	0,30
Плацентарный полип (O90.8)	1	2,0%	3	6,1%	0,30
Геморрой в послеродовом периоде (O87.2)	4	8,2%	2	4,1%	0,40
Трещина соска, связанная с деторождением (O92.1)	8	16,3%	10	20,4%	0,60
Не было осложнений	41	83,7%	27	55,1%	0,001

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных женщин сравниваемых групп

Отметим, что статистически значимых различий в структуре осложнений послеродового периода в выделенных подгруппах женщин не было, однако общее число осложнений в первой подгруппе было достоверно ниже, чем во второй. Так, без осложнений послеродовый период регистрировался у 83,7% женщин первой подгруппы и только у половины 55,1% пациенток второй подгруппы, ( $p=0,001$ ).

Далее нами были поранализированы показатели новорожденных, родившихся от женщин с миомой матки по той же схеме, что была приведена выше. Нами оценивалась масса родившегося ребенка и клинические проявления гипоксии. Средняя масса новорожденных в подгруппах отражена в рис. 12.

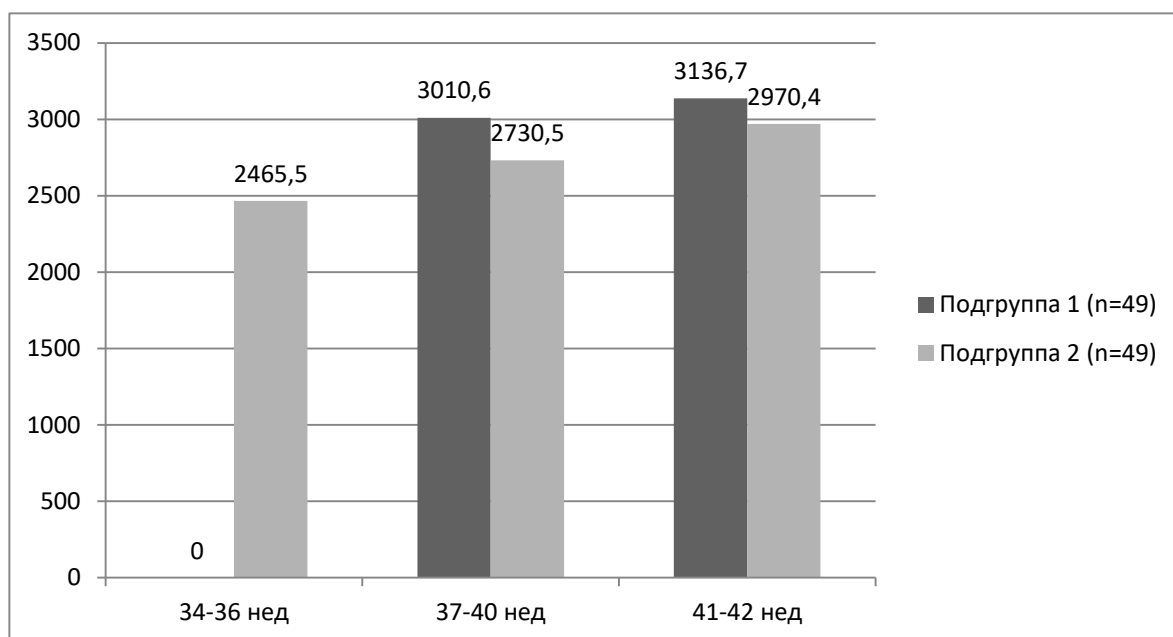


Рисунок 12. Средняя масса новорожденных в подгруппах женщин с опухолевыми заболеваниями матки.

Так, в первой подгруппе недоношенных детей небыло. Средняя масса детей, родившихся в сроке 37-40 недель составила 3010,6(44,2)г, в сроке 41-42 нед - 3136,7(46,8)г. Во второй подгруппе средняя масса детей была достоверно ниже: 2730,5(53,8)г и 2970,4(62,9)г, соответственно ( $p<0,05$ ). Кроме того,

средняя масса 4-х недоношенных детей во второй подгруппе составила 2465,5(24,3)г.

Что касается состояния детей при рождении, эти сведения отражены в табл. 36

**Таблица 36 - Оценка новорожденных по Апгар (Сильверману) в баллах при рождении и через 5 мин после родов M(SD)**

Сроки рождения	Подгруппа 1 (n=49)		Подгруппа 1 (n=49)		p <sub>1-2</sub> через 5 мин после рождения
	При рождении	Через 5 Мин	При рождении	Через 5 мин	
34-36 нед (баллы по шкале Сильвермана)	-	-	1,2(0,2)	1,2(0,2)	-
37-40 нед (баллы по Апгар)	7,3(0,1)	7,8(0,2)	6,1(0,1)	6,5(0,1)	<0,001
41-42 нед (баллы по Апгар)	7,8(0,1)	8,0(0,2)	6,5(0,2)	7,0(0,1)	<0,001

Примечание: p<sub>1-2</sub> – показатель статистической значимости различий полученных данных новорожденных сравниваемых групп

Укажем, что в 1 подгруппе детей недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств не было. Среди доношенных детей в 1 подгруппе с тяжелой асфиксией детей не было, во 2 подгруппе было 2 таких ребенка - 4,1(2,9), с показателями по Апгар при рождении 3 и 4 балла. Через 5 мин, соответственно 5 и 6 баллов. Асфиксия средней степени тяжести при рождении в 1 подгруппе регистрировалась у 1 ребенка - 2,0(2,0), во 2 подгруппе - 18,4(5,6) (p<0,001). Остальные дети были рождены с результатами по Апгар выше 7 баллов. Отметим, что общее число баллов по Апгар у детей в 1 подгруппе было достоверно выше, чем во второй. И через 5 мин после рождения в группе детей, рожденных в срок 37-40 нед в 1 подгруппе составило 7,8(0,2) балла, во 2 подгруппе 6,5(0,1) балла (p<0,001), среди родившихся в сроке 41-42 нед - 8,0(0,2) балла и 6,5(0,2) балла, соответственно (p<0,001).

Полученные результаты послужили основанием для разработки протокола ведения беременности, родов и послеродового периода для женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки, который подробно изложен в следующей подглаве.



## **4.2. Протокол догестационной подготовки и послеродовой реабилитации женщин с опухолевыми заболеваниями матки**

Формируя протокол догестационной подготовки женщин с миомой матки, нами были использованы общепринятые принципы профилактики заболеваний.

### **1. Первичная профилактика** осложненного течения беременности женщин с миомой матки (догестационная подготовка) (за 3-6 мес до планируемой гестации):

*Рекомендуется:*

- обследование в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.
- информирование о повышении риска преждевременных родов и возможных осложнениях беременности женщин с ГГЦ.
- назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В (В антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, вит Д3 – с учетом полученных результатов обследования.
- коррекция питания, питьевого режима.
- повторное обследование через 3 мес проводимой коррекции.

### **2. Вторичная профилактика** (в период беременности)

*Рекомендуется:*

- обследование в соответствии с 1130 приказом МЗ РФ;
- дополнительное обследование в 1 триместре на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, тироксин и антитела к тиреопероксидазе;
- назначение вагинального прогестерона в капсулах, белково-энергетических пищевых добавок, препаратов фолиевой кислоты,

витаминов группы В, препаратов йода в зависимости от полученных результатов обследования.

- в 32 недели беременности - дополнительный ультразвуковой скрининг состояния фето-плацентарного комплекса и состояния плода
- в 36-37 недель ультразвуковое исследование с целью определения сроков и тактики родоразрешения.

### **3. Профилактика послеродовых осложнений (период лактации)**

*Рекомендуется:*

- обследование через 1 мес после выписки из роддома в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.
- назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, вит Д3 – с учетом полученных результатов обследования до окончания лактации.

Таким образом, анализируя полученные результаты течения беременности и состояния новорожденных у женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки можно сделать вывод, что при проведении догестационной подготовки с коррекцией гормональных и биохимических показателей, несмотря на наличие ГГЦ, число осложнений, в том числе развития ПН с клинически проявляющейся хронической гипоксией плодов, снижается в 1,5 раза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее частых диагнозов в акушерской практике в последние годы является хроническая ПН [Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева, 2013; / D. Sharma, P. Sharma, S.J. Shastri, 2016 и др.]. По данным литературы у здоровых беременных частота ХФПН составляет 3 – 4%, а при наличии патологии достигает 45% [К.Р. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, Л.А. Озолия, 2013; T. Stampalija, D. Casati, L. Monasta, R. Sassi, M.W. Rivolta, M.L. Muggiasca et al, 2016 и др.]. С ПН непосредственно связаны такие осложнения гестационного процесса, как невынашивание беременности, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, воспаления хориона, проявляющиеся многоводием или маловодием [И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Т.А. Заманская, М.П. Дмитриева, М.В. Левченко, К.П. Шмакова, 2016; L.A. Wijs, E.C. de Graaff, S. Leemaqz, G. J. Dekker, 2017 и др.].

Если течение беременности у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков достаточно широко исследовалось, то гестация женщин с миомой матки освещается крайне мало, несмотря на то, что число таких женщин в репродуктивном возрасте неуклонно увеличивается [С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, Е.Н. Шеина, 2015 и др.].

Исследования патогенеза развития опухоли вне беременности и нарушений функции матки в период развития беременности позволило выявить общие моменты, касающиеся биохимических изменений, в частности наличия гипергомоцистеинемии, которая, в свою очередь, негативно влияет на функции почек, печени и щитовидной железы [А.В. Бутенко, 2016 и др.].

В связи с изложенным, вопросы подготовки и ведения беременности у женщин с миомой матки в настоящее время являются достаточно значимыми, а разработка профилактических мер, направленных на улучшение исходов родов и состояние новорожденных, заслуживает дополнительных исследований.

В связи с изложенным, нами было проведено полное клиническое обследование и проспективное наблюдение 182 беременных женщин,

родоразрешенных в условиях Областной клинической больницы №1 (г. Ульяновск) с 2015 по 2019гг.

В основную группу были включены 98 беременных с верифицированным диагнозом миома матки, имевших место до гестации, но не препятствующей ее наступлению. У 64 (65,3%) из них беременность осложнилась ПН различной степени тяжести. В послеродовом периоде диагноз подтверждался гистологическим исследованием плацентарной ткани. У остальных 34 (34,7%) пациенток основной группы, получавших догестационную подготовку и комплексную профилактику ПН по составленному нами протоколу, беременность и роды протекали без осложнений.

Группу сравнения составили 84 женщины с физиологической беременностью, без анамнестических указаний на гинекологическую патологию и признаков ПН. Женщины отбирались в группы по принципу – случай-контроль, согласно приведенным ниже критериям.

*Критериями включения в группы* являлись: беременность (первая и повторная), отсутствие врожденной и приобретенной экстрагенитальной патологии, отсутствие изоиммунизации по группе крови и резус-фактору.

*Критериями исключения из групп* являлись: нарушения расположения плаценты (предлежание, прикрепление в области маточного рубца после операций на матке), хроническая врожденная или приобретенная экстрагенитальная патология, нуждающаяся в медикаментозной коррекции, пороки развития матки, аномалии развития плода, многоплодная беременность, генетически обусловленные коагулопатии, инфекции, выявленные в период беременности, в том числе – передающиеся половым путем.

Мы намеренно не включили в основную группу женщин с анамнестическими указаниями на хронические воспалительные заболевания матки и придатков, поскольку наличие хронического эндометрита доказано влияет на процессы имплантации и плацентации, а также формирование хориона.

Объект исследования – беременные женщины сравниваемых групп.

Предмет исследования – клинические и лабораторные показатели течения настоящей беременности.

На первом этапе нами было проведено формирование групп сравнения, в основную группу были включены 98 беременных женщин с установленной до наступления гестации миомой матки, в группу сравнения - 84 женщины с физиологической беременностью. Далее на II этапе – было проведено обследование женщин выделенных групп в динамике беременности, коррекция выявленных нарушений состояния здоровья, выбор метода и срока родоразрешения. На третьем этапе были разработаны и использованы программы профилактики ПН в выделенных подгруппах женщин с миомой матки. И, наконец, на последнем этапе была проведена оценка исходов беременности, состояния новорожденных и полученные результаты внедрены в практическое здравоохранение.

Все женщины обеих групп находились в возрастном диапазоне от 21 года до 35 лет. Средний возраст в основной группе составил 26,3(0,3) года, в группе сравнения 27,1(0,5) лет ( $p=0,82$ ). Обе группы женщин были сопоставимы по возрасту, уровню образования, медико-социальным аспектам жизни, паритету беременности и родов.

Отметим, что к повторнобеременным нами были отнесены женщины, имевшие в анамнезе беременности, которые закончились рождением плодов, не достигшим жизнеспособного возраста (менее 22 недель, менее 500 г весом). К повторнородящим нами были отнесены женщины, в анамнезе которых имелись беременности, закончившиеся рождением жизнеспособного плода, независимо от исхода состояния здоровья и дальнейшей жизни новорожденного.

Первобеременных женщин в основной группе было 36,7% в группе сравнения 36,9%. Повторнобеременных, с прервавшейся до 22 недель беременностью - 20,4% и 17,9%, соответственно. Что касается повторнородящих – в основной группе их было 42,9%, в группе сравнения 45,2%. Всего, повторнобеременных в основной группе было 63,2% женщины, в группе сравнения- 63,1%.

Доля женщин с физиологическими родами в анамнезе в основной группе составила 19,4%, в то время, как в группе сравнения таких пациенток было 66,0%, ( $p < 0,001$ ).

Оперативными родами по показаниям со стороны матери предыдущая беременность закончилась у 16,1% женщин основной группы и только у двух - 3,8% из группы сравнения, ( $p < 0,001$ ). Беременностей, закончившихся оперативным родами со стороны плода в основной группе было 16,1% в группе сравнения – только одна женщина 1,9%, ( $p < 0,001$ ). Что касается женщин, имевших в анамнезе преждевременные роды, поздние выкидыши и привычное невынашивание, то такие пациентки регистрировались нами только в основной группе – 4,8%, 1,6% и 8,1%. Медицинские аборт в анамнезе были у 3,2% пациенток основной группы и у 22,6% женщин группы сравнения ( $p < 0,001$ ). На замершую беременность в раннем сроке указали 8,1% пациенток основной группы и одна - 1,9% в группе сравнения.

Анализ перенесенных экстрагенитальных патологий свидетельствовал о том, что на каждую беременную основной группы пришлось по 2,24(0,1), на каждую женщину из группы сравнения – 2,25(0,1). Статистически значимых различий в структуре и количестве перенесенных соматических у женщин сравниваемых групп не было.

Наиболее часто в обеих группах встречались такие состояния, как ожирение – доля женщин с избыточной массой тела в основной группе составила 37,8%, в группе сравнения 39,3%, гипотензия – 27,6% и 26,1%, а так же хронический пиелонефрит - 17,3% и 21,4%, соответственно. Отметим, что все указанные нозологические формы были связаны преимущественно с характером питания и образом жизни и не нуждались в медикаментозной коррекции.

У женщин основной группы имелся достаточно широкий спектр перенесенной гинекологической патологии, причем заболевания относились, как к воспалительным процессам различных отделов половой системы, так и к доброкачественным гиперплазиям матки (миома матки и аденомиоз). Только у 2,0% беременных основной группы и у 46,4% группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Отметим, что миома матки у приведенных выше 2-х пациенток основной группы была выявлена при постановке на учет с настоящей беременностью. Среднее число заболеваний, приходящееся на одну женщину в основной группе составило 3,45(0,2), а в группе сравнения 0,54(0,1) ( $p < 0,001$ ). Наиболее распространенными в основной группе явились «воспалительные заболеваний шейки матки» – доля таких женщин составила 83,7%, в группе сравнения 20,2%, ( $p < 0,001$ ). На втором месте по распространенности пациентки основной группы указали миому матки, а также болевые состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом – 76,5%, в группе сравнения доля таких женщин составила 9,5% и 13,1%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Далее следовали указания на тазовые перитонеальные спайки 55,1% и эндометриоз 23,5%. Часть женщин основной группы указывали на особенности менструального цикла до наступления настоящей беременности, такие, как «обильные и частые менструации при регулярном цикле» – 22,4%. В группе сравнения – 5,9%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Такая патология, как железистая гиперплазия эндометрия и бесплодие – были отмечены только женщинами основной группы: 5,1(2,2) и 4,1(2,0) случаев, соответственно. В группе сравнения указаний на эти заболевания не было.

Что касается начала наступления менструации женщин, вошедших в группы, то возраст его соответствовал среднероссийским показателям и составил 14,2(0,2) лет в основной и 14,3(0,1) лет в группе сравнения.

Рассматривая характер течения менструальной функции, отметим, что статистически значимые различия были определены только по такому показателю, как скудные менструации, продолжительностью 4-5 дней – доля женщин с такими характеристиками менструального кровотечения в основной группе составила 11,2%, в группе сравнения – только 3,6%, ( $p < 0,05$ ).

Что касается показателей длительности менструального цикла, то основной группе доля пациенток с коротким менструальным циклом составила 18,4% против 7,1% в группе сравнения, ( $p < 0,05$ ). Цикл продолжительностью 31-35 дней так же чаще встречался в основной группе 17,3% против 9,55, хотя

статистически значимых различий по этим параметрам определено не было. На нормальную продолжительность цикла в пределах 25-30 дней указали 64,3% беременных в основной группе и 83,3% в группе сравнения ( $p < 0,01$ ).

Отметим, что на нормальный менструальный цикл до наступления настоящей гестации указали только 7,1% беременных основной группы, и 78,0% пациенток из группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто беременные основной группы указывали на альгодисменорею 39,8% случаев, гипоменорею 32,7% и гиперменорею 20,4%. В группе сравнения доля женщин с такими нарушениями менструального цикла составила 9,5%, 7,1% и 4,8%, соответственно ( $p < 0,01$ ). На наш взгляд такая разница в имеющихся нарушениях менструального цикла связана с особенностями гинекологического здоровья в рассматриваемых группах и наличием миомы матки у женщин с развившейся в последствии, в период беременности, недостаточности фетоплацентарного комплекса.

Подводя итог всему вышеизложенному, следует заключить, что у женщин с хронической ПН на фоне удовлетворительного соматического здоровья в анамнезе имеются нарушения состояния органов репродуктивной системы, в частности миома матки, воспалительные заболевания репродуктивной системы и патология менструальной функции.

Все женщины выделенных групп были обследованы в соответствии с действующими приказами и порядками МЗ РФ. Отметим, что не у всех женщин беременность была планируемая, часть женщин забеременели спонтанно, не проходя никакой догестационной подготовки и предварительного обследования. Как было указано выше эти женщины (49 человек) составили 2 основную подгруппу.

Принципы догестационной подготовки женщин, вошедших в исследование, включали в себя:

Обследование (гомоцистеин, метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR). Выявление мутации A1298C (Glu429Ala), глюкоза, гликированный гемоглобин, холестерин и фракции, АСТ, АЛТ, билирубин, Д-димер,



коагулограмма, ПЦР на хламидии, уреоплазму, микоплазму, бакпосев из цервикального канала, ВИЧ, гепатиты, ЭДС, тиреотропный гормон и тироксин)

6. Оценка состояния репродуктивного здоровья женщин на основании проведенных лабораторных исследований.

7. Коррекцию выявленных нарушений в течение 3-6 месяцев перед планируемой гестацией, при необходимости повторное обследование.

8. Консультацию терапевта

9. Рекомендации по питанию, режиму, физическим нагрузкам.

10. Контроль развития хориона по показателям содержания ХГЧ, свободного ХГЧ и ультразвуковым критериям развития плода с 12 недели беременности. Что касается обследований на специфические инфекции, то, как было указано ранее, женщины с выявленными заболеваниями были исключены из групп сравнения.

Клинико-лабораторные исследования состояния здоровья женщин выделенных групп в первом триместре беременности указывали на то, что в биохимических показателях по основным параметрам достоверных различий выявлено не было и они соответствовали физиологическим нормам, однако имелись достоверные различия в значениях у женщин с физиологической беременностью и пациентками с опухолевыми заболеваниями матки. Так, в основной группе среднее содержание креатинина составило 72,4(2,8) мкмоль/л, в группе сравнения 61,3(1,4) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Статистически значимо выше в основной группе женщин по сравнению с группой сравнения были показатели кортизола 381,4(7,2) нмоль/л против 351,2(5,1) нмоль/л ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Отметим, что в основной группе беременных у 14,3(3,6) женщин была выявлена мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т, в то время, как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2,4(1,7) пациенток ( $p < 0,001$ ). Соответственно содержание гомоцистеина так же было различным: в основной группе его среднее содержание составило

13,1(1,4) мкмоль/л, в группе сравнения этот показатель был почти в 3 раза ниже - 4,5(1,1) мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Что касается гормонов щитовидной железы, то в основной группе среднее значение ТТГ составило 4,1(0,2) мЕд/л, в группе сравнения 2,1(0,6) мЕд/л ( $p < 0,01$ ), тироксина 10,1(0,2) пмоль/л и 16,3(0,3) пмоль/л ( $p < 0,001$ ) и Ат ТПО 46,2(0,4) Ед/мл и 12,8(0,2) Ед/мл ( $p < 0,001$ ), соответственно.

Учитывая полученные данные, мы проанализировали, за счет чего были получены такие различия в показателях. Для этого в основной группе ранжировали показатели гомоцистеина, способные повлиять на средние результаты биохимических и гормональных показателей в группе.

Было установлено, что 51,0% женщин имеют легкую степень ГГЦ, при этом индивидуальные уровни гомоцистеина в крови у них колебались от 16 до 27 мкмоль/л, у оставшихся 48,9% беременных индивидуальные показатели находились в пределах 3,1-5,0 мкмоль/л, что соответствовало нормальным показателям при беременности. Что касается группы сравнения, то показатели гомоцистеина у всех женщин находились в физиологических пределах, и не превышали 6,0 мкмоль/л.

Изучение индивидуальных показателей содержания тиреоидных гормонов так же заслуживали внимания. Было установлено, что практически у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз (по заключению эндокринолога) – доля таких женщин в основной группе составила 48,0%, в группе сравнения только 2,4%, ( $p < 0,001$ ).

Что касается общего анализа крови, то средние показатели в группах укладывались в физиологическую норму и не имели достоверных различий. Однако, учитывая различия биохимических показателей, полученные в подгруппе женщин с ГГЦ, нами были также проанализированы показатели периферической крови в этой подгруппе. Было установлено, что в среднем у таких пациенток наблюдалась анемия легкой степени (Hb 109,8(2,1) г/л), снижение числа тромбоцитов ( $190,7 \times 10^9$ /л), и лейкоцитов ( $5,9 \times 10^9$ /л) и умеренное повышение СОЭ (25,6(0,4) мм/ч). Все перечисленное может

свидетельствовать о фолиеводефицитной анемии, что укладывается в клинические проявления ГГЦ.

Рассматривая показатели коагулограммы укажем, что значения в сравниваемых группах не имели достоверных различий и находились в пределах физиологической нормы беременных.

Учитывая полученные различия в состоянии основных показателей крови обследуемых беременных, мы проанализировали характер течения беременности в сопоставлении с ультразвуковыми характеристиками развивающегося плода в первом триместре гестации, поскольку именно в первом триместре идет формирование фето-плацентарного комплекса.

Отметим, что все женщины основной и сравниваемой группы состояли на учете по беременности в женских консультациях. Однако сроки обращения женщин по факту наступления беременности и взятия на учет были разные. Доля женщин основной группы, вставших на диспансерный учет по беременности позже 12 недель, составила 9,2%, в группе сравнения 8,3%. Остальные женщины были обследованы и начали наблюдение и коррекцию выявленных отклонений от физиологического течения беременности до 12 недель.

Проведенный анализ имеющихся осложнений беременности, свидетельствовал о том, что у половины беременных основной группы регистрировалась анемия легкой степени 51,0%, в группе сравнения таких пациенток было 2,3%, ( $p < 0,001$ ). У 58,1% в первом триместре беременности было маточное кровотечение, связанное с угрозой прерывания и частичной отслойкой плодного яйца (подтвержденного ультразвуковыми исследованиями – констатация ретрохориальной гематомы), по поводу чего все женщины получали сохраняющую терапию в условиях стационара.

В группе сравнения только у одной - 1,2% беременной регистрировалось кровотечение из половых путей, однако оно было связано с децидуальным полипом и не являлось клиническим проявлением угрозы прерывания беременности. Ранний токсикоз легкой степени был диагностирован у 69,4%

пациенток основной группы и только у 14,3% женщин с физиологическим течением беременности. Кроме того, у 73,5% в основной группе и у 8,3% беременных группы сравнения был выявлен кандидозный вульвовагинит и проведено его лечение. Отметим, что у 85,7% женщин группы сравнения вообще никаких осложнений первого триместра беременности выявлено не было, в то время, как в основной группе доля таких женщин составила всего 24,4%.

Таким образом, можно сделать вывод, что у женщин с миомой матки, вынашивающих беременность, в первом триместре наиболее часто встречаются такие состояния, как фолиеводефицитная анемия легкой степени, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности и дисбиоз половых путей (преимущественно кандидозный вульвовагинит). Все перечисленные состояния сочетаются с такими нарушениями, как ГГЦ и у части женщин субклиническими формами гипотиреоза. Все указанное обуславливает необходимость проведения коррекции и профилактики дальнейших нарушений формирования фето-плацентарного комплекса.

В начале второго триместра беременности всем женщинам был проведен первый неонатальный скрининг, включающий УЗИ сканирование и биохимические исследования.

Для объективизации и возможности сравнения, биохимические значения показателей ХГЧ и АФП были переведены нами в единицы МоМ (МоМ = значение ХГЧ (АФП) по результатам биохимического анализа / среднее значение ХГЧ (АФП) для конкретного срока беременности). Отметим, что показатель ХГЧ в норме составляет 0,45-2,0 МоМ, а АФП 0,5-2,5 МоМ.

Отметим, что УЗИ-маркеров отклонений в нормальном развитии плода ни у одной женщины в обеих группах выявлено не было, однако признаки ретрохориальной гематомы были выявлены у 58,1% женщин основной группы, что подтверждалось клиническими проявлениями и предыдущими УЗИ в более ранние сроки гестации.

Вместе с тем, несмотря на то, что все биохимические показатели неонатального скрининга укладывались в физиологическую норму, уровень содержания ХГЧ и свободного эстриола у женщин основной группы был достоверно ниже, чем в группе сравнения. Так, в основной группе содержание ХГЧ находилось в пределах 0,7(0,1) МоМ, в то время, как в группе сравнения 1,6(0,2) МоМ( $p < 0,001$ ). Что касается уровня св. эстриола, то в основной группе его среднее содержание было в пределах 7,2(0,4) нмоль/л, в группе сравнения 11,8(0,2) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Учитывая тот факт, что ХГЧ и эстриол являются основными факторами, отражающими процессы формирования плаценты, нами было проведено ранжирование женщин по уровню их содержания.

Наименьшие значения содержания эстриола в основной группе были получены от женщин с ГГЦ и миомой матки – 6,1(0,1) нмоль/л, у женщин без ГГЦ содержание эстриола было выше и составило 8,4(0,2) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Что касается ХГЧ, то по его содержанию были те же тенденции – наименьшее значение регистрировалось у женщин с ГГЦ – 0,6(0,1) МоМ и 0,9(0,1) МоМ, соответственно ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что у женщин с ГГЦ и миомой матки формирование плаценты сопровождается относительной гормональной недостаточностью, что клинически проявляется угрозой прерывания беременности в ранние сроки, однако при соответствующей коррекции в рамках проведения сохраняющей терапии вынашивание беременности возможно.

Второй неонатальный скрининг включал в себя УЗИ плода с доплерометрией, а также определение содержания АФП и ХГЧ. Исследование проводилось на 20-й неделе беременности. Полученные результаты биохимического исследования женщин в 19-21 недели беременности свидетельствовали о том, что, несмотря на то, что показатели АФП и ХГЧ в сравниваемых группах укладывались в пределы физиологической нормы, сохранялась статистически значимая разница в уровнях ХГЧ.

Содержание ХГЧ в основной группе составило 37,4(3,2) МЕ/мл, в то время, как у беременных группы сравнения - 56,9(3,1) МЕ/мл ( $p < 0,001$ ), при нормальных лабораторных показателях для этого срока гестации в пределах 25,5 – 177,00 МЕ/мл. Среднее содержание АФП в основной группе составило 21,8(2,7) МЕ/мл, в группе сравнения 22,6(2,2) МЕ/мл ( $p > 0,05$ ), при лабораторной норме 5,22-65,42 МЕ/мл. Для оценки состояния плода и рисков развития задержки его развития мы проанализировали данные доплерометрии фето-плацентарного комплекса.

Оценивая кровоток в маточных артериях, сосудах пуповины и среднемозговой артерии плодов сравниваемых групп, отметим, что статистически значимой разницы в показателях получено не было. Несмотря на достаточно широкий диапазон показателей, ни у одной женщины нарушений кровотока выявлено не было и развитие плодов соответствовало гестационному сроку, т.е. компенсационные механизмы позволяли нормально развиваться плоду, несмотря на различия в биохимических показателях.

Рассматривая результаты общего анализа крови к 30 неделе развития плода, отметим, что у большинства женщин основной группы регистрировалась анемия (преимущественно легкой степени), при этом показатели гемоглобина были достоверно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью - 108,4(2,4) г/л и 118,9(1,8) г/л ( $p < 0,001$ ). Число эритроцитов в крови также было статистически значимо ниже -  $3,2(0,4) \times 10^{12}/л$  и  $4,2(0,2) \times 10^{12}/л$ , соответственно ( $p = 0,04$ ).

Статистически значимые различия были отмечены так же в показателях СОЭ – в основной группе этот показатель составил 37,1(0,4) мм/ч, в группе сравнения - 35,8(0,2) мм/ч ( $p < 0,02$ ). По остальным параметрам общего анализа крови статистических различий выявлено не было, что свидетельствовало об адаптации организма женщин основной группы к беременности. Всем женщинам с анемией были назначены препараты железа, витаминотерапия, проведена коррекция ранее назначенной фармакологической поддержки.

Оценивая результаты гемостазиограммы отметим, что, несмотря на сохраняющиеся границы физиологической нормы беременных в обеих группах, средние показатели у женщин с миомой матки были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Так, среднее содержание фибриногена в основной группе составило 5,8(0,1) г/л, в то время, как в группе сравнения - 4,2(0,6) г/л, ( $p=0,02$ ), Д- димера 326,1(5,2) нг/мл и 251,1(4,9) нг/мл, соответственно ( $p<0,001$ ). Так же был выше протромбиновый индекс 125,1(3,5)% и 108,2(3,1)% ( $p<0,001$ ) и АЧТВ 20,1(0,8) сек и 17,4(0,6) сек ( $p=0,03$ ), соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о напряженности адаптационных процессов гемостаза и указывали на возможность развития поздних гестационных осложнений.

Отметим, что второй триместр развития беременности в обеих группах был наиболее стабильным, случаев госпитализации по поводу развития каких либо осложнений зарегистрировано не было.

В 32-33 недели всем беременным женщинам был проведен третий ультразвуковой неонатальный скрининг.

Анализ УЗИ показателей размера плодов свидетельствовал о том, что в одном и том же гестационном сроке у женщин основной группы дети весили статистически значимо меньше, чем в группе сравнения, причем если по показателям БПР - 78,1(0,4)мм в основной группе и 79,1(0,3) мм в группе сравнения и ОГ - 285,6(1,3)мм и 288,5(1,2)мм, соответственно, статистически значимых различий выявлено не было, то по остальным параметрам плоды в основной группе достоверно отставали от плодов основной группы.

Отметим, что в среднем размеры плодов в основной группе соответствовали гестационному сроку 31,2(0,2) нед, в группе сравнения 32,5(0,1) ед ( $p<0,001$ ). Сравнивая предполагаемую массу плодов в группах отметим, что в основной группе она составила 1680,5(145,2)г, в группе сравнения достоверно больше - 2140,4(137,2)г ( $p=0,03$ ). При сопоставлении показателей длины трубчатых костей и окружности живота с параметрами головки, было установлено, что в основной группе даже по средним

показателям имеются признаки ассиметричного типа ВЗРП 1-2 степени. Для более четкой картины развития плодов в группах мы распределили их по подгруппам в зависимости от наличия ГГЦ.

Было установлено, что в группе женщин с физиологическим течением беременности все плоды соответствовали сроку 32-33 нед. В основной группе женщин у 90% пациенток с ГГЦ регистрировалась ассиметричная степень ВЗРП легкой степени, а у 2% женщин - средней степени (отставание размера плода от срока беременности на 2 недели) У 8% беременных с ГГЦ отклонений в состоянии плодов выявлено не было. Что касается подгруппы без ГГЦ, то ВЗРП средней степени регистрировалось только у 3% плодов. Остальные 97% плодов подгруппы соответствовали гестационному возрасту.

Исследования доплерометрии маточных и плодовых сосудов свидетельствовали о том, что к 32 неделе беременности у части женщин основной группы имелись нарушения кровотока маточных артерий, что привело к изменению показателей в среднемозговой артерии плодов. Статистически значимые различия были получены по таким показателям, как СДО МАЛ в основной группе среднее значение составило 2,3(0,1), в группе сравнения это значение было достоверно ниже 1,6(0,1) ( $p < 0,001$ ), в СДО МАП были получены аналогичные результаты – в основной группе 2,4(0,2), в группе сравнения 1,5(0,2) ( $p < 0,001$ ). Кроме того различия были получены в показателях СДО СМА – в основной группе 6,6(0,1), в группе сравнения - 5,9(0,3) ( $p < 0,001$ ).

Все пациентки с выходящими за нормальные пределы показателями кровотока были госпитализированы в отделение патологии беременных Ульяновской областной клинической больницы (перинатальный центр), где им была проведена соответствующая терапия, согласно имеющимся клиническим протоколам.

Рассматривая полученные результаты анализа клинического течения беременности у женщин в сравниваемых группах отметим, что у пациенток с миомой матки частота осложнений составила в среднем 3,37(0,2) случаев, в



группе сравнения этот показатель был статистически значимо ниже - 0,59(0,1) на одну женщину ( $p < 0,001$ ).

Наиболее часто в основной группе встречались такие состояния, как «признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (O36.3)» – 65,3% и, как следствие, «недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (O36.5)» - 65,3% пациенток. В 39,8% случаев беременность осложнилась преэклампсией, преимущественно легкой степени (O14.0), у 29,6% беременных регистрировались отеки (O12.0). Отметим, что отеки в группе сравнения были диагностированы только в 13,1% случаев ( $p < 0,05$ ). Инфекция половых путей при беременности (O23.5), преимущественно кандидозный вульвовагинит, были диагностированы у 63,3% пациенток основной группы и почти в 2 раза ниже - 34,5% беременных группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Заслуживала внимания также достаточно высокая частота случаев многоводия – гидроамнион (O40) был выявлен к 32 неделе гестации у 26,5% беременных основной группы и только у одной - 1,2% беременной группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, подводя итог характера течения гестационного процесса у женщин с миомой матки, отметим, что у большинства у них до наступления беременности регистрируется ГГЦ, у части – субклинические формы гипотиреоза, по-видимому, патогенетически связанные друг с другом.

Эти состояния, при отсутствии коррекции, влияют на течение беременности, нарушая формирование фето-плацентарного комплекса, что по мере развития беременности может проявляться в ранние сроки угрозой ее прерывания, а в более поздние – формированием хронической ПН, приводящей, в свою очередь, к хронической гипоксии и задержке развития плода.

Отметим, что до 37 недель беременность закончилась только у 4,1% пациенток основной группы, в группе сравнения таких женщин не было. Остальные пациентки были родоразрешены в срок от 37 до 42 недели

беременности. Доля оперативных родов составила в основной группе 34,7%, в группе сравнения 10,7%, ( $p < 0,001$ ).

Показаниями к оперативному родоразрешению в основной группе явились: миома матки, препятствующая рождению ребенка – 6,1%, резко выраженное расширение вен влагалища и вульвы – 2,0%, хроническая фетоплацентарная недостаточность, сопровождающаяся угрозой острой гипоксии плода в родах 7,1%, а также преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 3,1%.

Кроме того в обеих группах регистрировались такие показания, как неполноценный рубец после предыдущей операции на матке – в основной группе доля таких пациенток составила 9,2%, в группе сравнения 6,0%, аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции – 7,1% и 3,6%, соответственно. Кроме того, у 1,2% женщин в группе сравнения операция кесарево сечение была проведена по поводу несоответствия размеров плода и материнского таза при тазовом предлежании относительно крупного плода.

Отметим, что большинство интранатальных осложнений в основной группе было связано с нарушениями сердечного ритма плода в родах. Так, доля женщин с изменениями сердечных сокращений плода в период беременности составила 29,7%, в 17,2% регистрировался выход мекония в амниотическую жидкость, в 14,1% случаев имелись признаки дистресса плода. В группе сравнения доля женщин с такими нарушениями составила 2,7%, 5,3% и 2,7%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Следующая группа родовых осложнений относилась непосредственно к женщинам, так, в обеих группах было примерно равное число разрывов промежности первой степени (включены эпизио- и перинеотомии) - 59,4% в основной группе и 52,0% случаев в группе сравнения. Кровотечения в раннем послеродовом периоде регистрировались только в основной группе – 4,6%, инфицирование акушерской раны в 3,1% случаев среди женщин основной группы и только в одном случае 1,3% в группе сравнения. Кроме того, в

основной группе у 6,25% женщин роды были преждевременными. В группе сравнения у всех женщин все роды были срочными.

Анализ массы новорожденных свидетельствовал о том, что в основной группе дети были достоверно легче, чем в группе сравнения. Недоношенные новорожденные в среднем имели массу 2465,5(25,8)г. Новорожденные, родившиеся в сроке гестации от 37 до 40 недель в основной группе весили в среднем 2980,6(42,5)г, в группе сравнения - 3450,6(22,9)г ( $p < 0,001$ ), те же тенденции были в группе детей, рожденных в сроках 41-42 нед - 3056,3(32,3)г и 3560,2(32,4)г, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Средние показатели наличия гипоксии и дыхательных расстройств у новорожденных в основной группе были выше, чем в группе сравнения. Отметим, что в группе женщин с физиологически протекающей беременностью доля детей, родившихся в асфиксии средней степени тяжести составила 2,4%.

Через 5 мин после родов таких детей в группе не было. В основной группе ситуация была несколько сложнее. В группе недоношенных детей у всех новорожденных при рождении и с сохранением через 5 мин отмечались признаки легкой дыхательной недостаточности, оцененные в среднем на 1,2(0,2) балла по шкале Сильвермана. Из 94 доношенных детей в асфиксии тяжелой степени родилось 2,2% ребенка, средняя степень тяжести асфиксии при рождении была зарегистрирована в 10,6% случаев и без асфиксии 87,2% случаев.

Укажем, что нарушения состояния фето-плацентарного комплекса, выявленные при проведении УЗ исследования и доплерометрии были подтверждены гистологическими показателями состояния плацент.

Все морфологические изменения плаценты были разделены нами на 5 групп, которые включали: нарушения маточного-плацентарного кровообращения; нарушения плодово-плацентарного кровообращения; нарушения созревания ворсин хориона; компенсаторно-приспособительные изменения плаценты и воспалительные изменения.

Доля последов с нормальным строением, соответствующих гестационному сроку, составила 14,2% в основной группе и 97,6% в группе сравнения. Нарушения маточно –плацентарного кровотока, которые реализовались в инфарктах плаценты с выпадением фибрина и полнокровием ворсин определялись 7,1% случаях в основной группе и только в одном - 1,2% в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). В 41,8% плацент от женщин основной группы были обнаружены признаки нарушения плодово-плацентарного кровотока, которые выражались в стромальных кровоизлияниях, в 39,8% случаев к этим проявлениями добавлялись эндovasкулит и стромальных фиброз ворсин. Среди плацент группы сравнения такой случай был единичным - 1,2%, ( $p < 0,001$ ).

В остальных плацентах были выявлены компенсаторно – приспособительные изменения, такие, как склероз ворсин или диссоциированное развитие плаценты. Что касается воспалительных изменений, то они регистрировались в 27,6% случаев, что в большинстве своем клинически проявлялось многоводием. В группе сравнения только в одной - 1,2% плаценте были обнаружены подобные изменения ( $p < 0,001$ ).

Что касается послеродовых осложнений, то в среднем в основной группе их было почти в 2 раза больше, чем в группе сравнения – 0,43% против 0,22% случаев ( $p < 0,01$ ).

Рассматривая структуру осложнений отметим, что в основной группе регистрировались такие состояния, как гематома хирургической раны - 3,1% случаев, послеродовой эндометрит –4,1% и плацентарный полип - 4,1% случаев. Без осложнений, связанных непосредственно с родами, в основной группе было 69,4%, в группе сравнения 95,2% ( $p < 0,001$ ).

Поскольку целью нашей работы являлась оценка профилактических мер, касающихся развития и характера течения ПН, всех женщин основной группы мы разбили на 2 подгруппы по 49 человек в зависимости от используемого алгоритма догестационной подготовки. В первой подгруппе беременность наступила спонтанно и никакой догестационной подготовки женщины не

получали. Коррекцию нарушений состояния здоровья пациентки получали после того, как началось наблюдение по беременности.

Во второй подгруппе пациентки планировали беременность, и начинали догестационную подготовку за 3 - 6 мес до ее наступления. Отметим, что в первой подгруппе женщин (получавших догестационную подготовку) ГГЦ была выявлена в 42,8% случаев, нормальные показатели гомоцистеина определялись в 57,2% случаев. Примерно такое же распределение беременных было во 2 подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку – с ГГЦ - 59,2% и без ГГЦ - 40,8%. Укажем, что коррекция ГГЦ в первой подгруппе была начата до планируемой беременности и продолжалась в течение всего срока гестации и в послеродовом периоде. У женщин второй подгруппы ГГЦ выявлялась уже после установления факта беременности и коррекция осуществлялась по мере прогрессирования гестационного процесса. Анализ течения беременности свидетельствовал о том, что в первом триместре, когда идет формирование фето-плацентарного комплекса, в группе женщин, получавших догестационную подготовку, независимо от наличия ГГЦ, число осложнений беременности было статистически значимо ниже, чем во второй подгруппе – не готовящихся к беременности.

В первой подгруппе анемия легкой степени регистрировалась в 22,4% случаев, во 2 подгруппе в 79,6% ( $p < 0,001$ ), угроза прерывания беременности, которая сопровождалась ретрохориальной гематомой диагностировалась в 24,5% случаев в первой подгруппе и у 91,8% во второй подгруппе ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в первой подгруппе было статистически значимо меньше случаев раннего токсикоза – рвота беременных 55,1% случаев по сравнению с второй подгруппой, в которой доля таких женщин составила 83,7% ( $p < 0,001$ ).

Что касается дальнейшего развития беременности, то наибольшее число осложнений относилось к формированию недостаточности плацентарного комплекса.

Так, в 1 подгруппе у половины женщин 51,0% во время третьего скрининга были выявлены признаки хронической плацентарной

недостаточности, которые привели к задержке роста плода и требовали дополнительных лечебных мер. Во второй подгруппе таких пациенток доля таких пациенток была статистически значимо больше 79,6% ( $p < 0,001$ ). Отметим, что доля женщин с гидроамнионом в первой подгруппе составила 14,3% беременных во второй подгруппе 38,7% ( $p < 0,05$ ). Физиологическое течение беременности в 1 подгруппе регистрировалась в 24,5% случаев, во второй подгруппе только в 4,1% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенный анализ течения беременности у женщин с опухолевыми заболеваниями матки, свидетельствует о том, что догестационная подготовка в 1,5 раза снижает частоту формирования недостаточности фето-плацентарного комплекса и ее назначение оправдано в целях сохранения и развития планируемой беременности.

Далее мы оценили влияние проводимой терапии на состояние новорожденных в подгруппах. Отметим, что доля оперативных родов составила 12,2(4,7) в 1 подгруппе и 57,1(7,1) во 2 подгруппе ( $p < 0,001$ ). Остальные роды были естественными.

Что касается показаний к оперативным родам, то в 1 подгруппе имели место такие состояния, как «опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка» (O34.1) – 4,1%, «неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств» (O34.2) – 2,0%, «слабые схватки» (O62.2) – 2,0% и только у одной пациентки имелись «признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» (O63.3) – 2,0%. Во второй подгруппе ситуация была более сложной.

Так, «опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка» (O34.1) диагностировались в 8,1% случаев, «неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств» (O34.2) в 16,3% ( $p < 0,05$ ), статистически значимо больше, чем в 1-й подгруппе было число случаев «аномалий родовой деятельности, не поддающихся медикаментозной коррекции» (O62.2) – 12,2% ( $p < 0,05$ ). В 10,2% случаев имелись признаки внутриутробной гипоксии плода,

требующие предоставления медицинской помощи матери (O63.3). Кроме того, 6,1% женщин были прооперированы по поводу ПОНРП (O45.8).

В естественных родах в первой подгруппе среднее число осложнений составило 0,61(0,1) на одну женщину, во второй подгруппе - 1,28(0,2) ( $p < 0,05$ ).

Наибольшие различия были получены по таким параметрам, как роды, осложнившиеся нарушениями состояния плода и дистрессом – в общей сложности таких случаев в 1 подгруппе было 16,3%, в то время, как во 2-й подгруппе почти в 4 раза больше – 62,3% ( $p < 0,001$ ).

Отметим, что преждевременные роды регистрировались только во 2-й подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку - 8,1% случаев. Остальные осложнения относились непосредственно к женскому здоровью и частота их не имела достоверных различий в сравниваемых подгруппах.

Статистически значимых различий в осложнениях послеродового периода в выделенных подгруппах женщин не было, однако общее число осложнений в первой подгруппе было достоверно ниже, чем во второй. Так, без осложнений послеродовый период регистрировался у 83,7% женщин первой подгруппы и только у половины 55,1% пациенток второй подгруппы, ( $p < 0,01$ ).

Что касается новорожденных, то в первой подгруппе недоношенных детей не было. Средняя масса детей, родившихся в сроке 37-40 недель составила 3010,6(44,2)г, в сроке 41-42 нед - 3136,7(46,8)г. Во второй подгруппе средняя масса детей была достоверно ниже: 2730,5(53,8)г и 2970,4(62,9)г, соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, средняя масса 4-х недоношенных детей во второй подгруппе составила 2465,5(24,3)г.

Оценивая новорожденных по шкале Апгар и недоношенных по шкале Сильвермана, укажем, что в 1 подгруппе недоношенных детей с тяжелым синдромом дыхательных расстройств не было.

Среди доношенных детей в 1 подгруппе с тяжелой асфиксией детей не было, во 2 подгруппе было 2 таких ребенка - 4,1%, с показателями по Апгар при рождении 3 и 4 балла. Через 5 мин, соответственно 5 и 6 баллов. Асфиксия средней степени тяжести при рождении в 1 подгруппе регистрировалась у

одного ребенка - 2,0%, во 2 подгруппе 18,4% ( $p < 0,05$ ). Остальные дети были рождены с результатами по Апгар выше 7 баллов.

Отметим, что общее число баллов по Апгар у детей в 1 подгруппе было статистически значимо выше, чем во второй. И через 5 мин после рождения в группе детей, рожденных в срок 37-40 нед в 1 подгруппе составило 7,8% балла, во 2 подгруппе 6,5% балла ( $p < 0,001$ ), среди родившихся в сроке 41-42 нед - 8,0% балла и 6,5% балла, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Полученные результаты послужили основанием для разработки протокола ведения беременности, родов и послеродового периода для женщин с миомой матки, который включал несколько пунктов:

2. **Первичная профилактика** осложненного течения родов женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки (догестационная подготовка) (за 3-6 мес до планируемой беременности):

*Рекомендуется:*

- обследование в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.

- информирование о повышении риска преждевременных родов и возможных осложнениях беременности женщин с ГГЦ.

- назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В (В антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, вит Д3 – с учетом полученных результатов обследования.

- коррекция питания, питьевого режима.

- повторное обследование через 3 мес проводимой коррекции

2. **Вторичная профилактика** (в период беременности)

*Рекомендуется:*

- обследование в соответствии с приказом 1130 МЗ РФ;

- дополнительное обследование в 1 триместре на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, тироксин и антитела к тиреопероксидазе;



- назначение вагинального прогестерона в капсулах, белково-энергетических пищевых добавок, препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, препаратов йода.

- проведение дополнительного УЗ обследования в 32 нед, а также в 36-37 недель для оценки состояния плода, маточно-плодового кровотока, определения тактики и сроков родоразрешения.

### **3. Профилактика послеродовых осложнений (период лактации)**

*Рекомендуется:*

- обследование через 1 мес после выписки из роддома в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.

- назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В (В антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, вит ДЗ – с учетом полученных результатов обследования до окончания лактации.

Таким образом, анализируя полученные результаты течения беременности и состояния новорожденных у женщин с доброкачественными опухолевыми заболеваниями матки можно сделать вывод, что при проведении догестационной подготовки с коррекцией гормональных и биохимических показателей, несмотря на наличие ГГЦ, число осложнений, в том числе развития недостаточности фето-плацентарного комплекса с клинически проявляющейся хронической гипоксией плодов, снижается в 1,5 раза.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с хронической ПН на фоне удовлетворительного соматического здоровья в анамнезе имеются нарушения состояния органов репродуктивной системы, в частности доброкачественные опухоли матки (миома матки - 76,5%, аденомиоз - 23,5%, воспалительные заболевания различных отделов репродуктивной системы и патология менструальной функции 69,4%).
2. В I-ом триместре гестации у женщин с миомой матки, наиболее часто встречаются такие состояния, как фолиеводефицитная анемия легкой степени - 51,0%, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности - 58,1% и дисбиоз половых путей (преимущественно кандидозный вульвовагинит - 73,5%). Все перечисленные состояния сочетаются с такими нарушениями, как ГГЦ - 51,0% и у части женщин - 48,0% с субклиническими формами гипотиреоза.
3. Результаты 1-го скрининга в начале второго триместра беременности свидетельствовали о том, что у женщин с ГГЦ и миомой матки формирование плаценты сопровождается относительной гормональной недостаточностью, что клинически проявляется угрозой прерывания беременности в ранние сроки, однако при соответствующей коррекции в рамках протоколов сохраняющей терапии вынашивание беременности возможно.
4. Наименьшие значения содержания эстриола в основной группе были получены от женщин с ГГЦ и миомой матки – 6,1(0,1) нмоль/л. У женщин без ГГЦ содержание эстриола было выше и составило 8,4(0,2) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Наименьшее значение ХГЧ регистрировалось у женщин с ГГЦ – 0,6(0,1) МоМ и  $0,9 \pm 0,1$  МоМ, соответственно ( $p < 0,05$ ).
5. К 32 неделе беременности у части женщин основной группы имелись нарушения кровотока маточных артерий, что привело к изменению

показателей в среднемозговой артерии плодов. В СДО МАЛ в основной группе среднее значение составило 2,3(0,1), в группе сравнения это значение было достоверно ниже 1,6(0,1) ( $p < 0,001$ ), в СДО МАП были получены аналогичные результаты – в основной группе 2,4(0,2), в группе сравнения 1,5(0,2) ( $p < 0,001$ ). Кроме того различия были получены в показателях СДО СМА – в основной группе 6,6(0,1), в группе сравнения - 5,9(0,3) ( $p < 0,001$ ), соответственно.

6. Среднее число осложнений родов у женщин основной группы, получавших догестационную подготовку (I подгруппа), было достоверно ниже, чем у пациенток, беременность которых велась по общепринятым стандартам (II подгруппа) - 0,61(0,1) на одну женщину против 1,28(0,2), соответственно ( $p < 0,05$ ). Наибольшие различия были получены по таким параметрам, как роды, осложнившиеся нарушениями состояния плода и дистрессом – в 1 подгруппе - 16,3(5,3), во 2-й подгруппе почти в 4 раза больше – 62,3(6,9) ( $p < 0,001$ ). Отметим, что преждевременные роды регистрировались только во 2-й подгруппе женщин, не получавших догестационную подготовку - 8,1(4,0).
7. Проведение разработанной и внедренной догестационной подготовки с коррекцией гормональных и биохимических показателей снижает число случаев развития ПН с клинически проявляющейся хронической гипоксией плодов, в 1,5 раза, несмотря на наличие ГГЦ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе диспансерного наблюдения женщин с миомой матки, планирующими беременность, необходимо обследование их на содержание 25-гидроксиколекальциферола и гомоцистеина и при выявлении гипергомоцистеинемии проводить корректирующую терапию до наступления гестации.
2. Беременные женщины с миомой матки должны быть отнесены в группу высокого риска по формированию ПН.
3. Медикаментозная профилактика ПН у женщин с миомой матки, должна включать назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодную профилактику, кальциферол (вит. Д3) – с учетом полученных результатов обследования.
4. В послеродовом периоде женщинам с миомой матки рекомендовано обследование через 1 мес после выписки из роддома в объеме: общий анализ крови, анализ на гомоцистеин, 25-гидроксиколекальциферол, биохимические показатели (АСТ, АЛТ, билирубин, глюкоза крови, общий белок), обследование на тиреотропный гормон, тироксин и антитела к тиреопероксидазе.
5. В послеродовом периоде необходимо назначение препаратов фолиевой кислоты, витаминов группы В, антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, токоферола ацетата), йодная профилактика, кальциферола – с учетом полученных результатов обследования до окончания лактации.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ**

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы профилактики развития ПН у женщин с миомой матки. В связи с изложенным, возможно дальнейшее продолжение работы по исследованию влияния уровня гомоцистеина на состояние эндотелия сосудов вне и в период беременности, а также разработку коррекции возможных осложнений беременности, ассоциированных с гипергомоцистеинемией. Кроме того заслуживают внимания вопросы патогенеза миомы матки у женщин с гипергомоцистеинемией, возможности профилактики и терапии миомы матки у таких женщин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева, Л.И. Здоровоохранение в России 2015/ Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко, Г.Н. Кириллова, С.А. Леонов, Т.В. Мухина, Е.В. Огрызко, Т.Л. Харькова, В.Ж. Чумарина, Е.М. Шубочкина// М.: Росстат – 2015 - 174с.
2. Адамян, Л.В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза/ Л.В. Адамян, Я.Б. Азнаурова// Проблемы репродукции -2015 – Т.21 - №2 – С. 67-77.
3. Алтухова, О.Б. Вовлеченность полиморфизма генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в развитие миомы матки/ О.Б. Алтухова, В.Е. Радзинский, И.С. Полякова, М.И. Чурносков// Акушерство и гинекология – 2020 – №3 – С. 116-126.
4. Ажибеков, С.А. Роль генетически детерминированных особенностей энергетического обмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода/ С.А. Ажибеков, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова, Л.А. Пестряева// Акушерство и гинекология – 2016 – №11 – С. 11-15.
5. Айламазян, Э.К. Акушерство. Национальное руководство/ Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева// М.: ГЭОТАР-Медиа – 2013 - 1200с.
6. Андрианова, М. Ю. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии/ М.Ю. Андрианова, Е.В. Ройтман, А.М. Исаева, И.М. Колесникова, М.В. Нуреев// Архивъ внутренней медицины. 2014. - №4.
7. Баранов, И.И. Индивидуальный подход к микронутриентной поддержке беременности/ И.И. Баранов// Акушерство и гинекология – 2020 – №6 (приложение) – С.14-16.
8. Безнощенко, Г.Б. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией/ Г.Б. Безнощенко,

Е.Н. Кравченко, Е.В. Рогова, А.Е. Любавина, Л.В. Куклина// Российский вестник акушера-гинеколога – 2014 – Т. 14- №5 – С.4-8.

9. Беженарь В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери/ В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев// Акушерство и гинекология – 2020 – №3 – С. 42-47.

10. Буранина, Н.А. Особенности патогенеза хронической плацентарной недостаточности у беременных с генитальной микоплазменной инфекцией: дисс. ... канд. мед. наук. СПб. – 2008 - 182с.

11. Бурлев, В.А. Варианты системного ангиогенеза у беременных с внутриутробным инфицированием плода/ В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, Н.А. Пилясова, Н.Е. Кан// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2011 - №1 – С. 29-34.

12. Бурлев, В.А. Регуляция ангиогенеза гестационного периода (обзор литературы)/ В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, Н.А. Ильясова// Проблемы репродукции – 2008 - № 3 – С.15-22.

13. Бутенко, А. В. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека/ А.В. Бутенко// Молодой ученый. — 2016. — №1. — С. 78-82.

14. Буштырева, И.О. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой/ И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова, Т.А. Заманская, М.П. Дмитриева, М.В. Левченко, К.П. Шмакова// Акушерство и гинекология – 2016 - № 1 – С.28-33.

15. Буянова, С.Н. Показания к миомэктомии во время беременности и ее исходы/С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян// Акушерство и гинекология – 2019 – №6 – С. 70-77.

16. Буянова, С.Н. Взгляд на проблему миомэктомии при беременности и во время кесарева сечения/ С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Л.С. Логутова, Н.А. Щукина, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, М.Г. Кащук, Е.Е. Ермолаева, К.Н. Ахлевдиани, Е.В. Магилевская, Т.В. Стоцкая// Акушерство и гинекология – 2020 – №8 – С. 22-28.

17. Вишнякова, П.А. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции//П.А. Вишнякова, Ю.А. Суханова, А.Г. Микаелян, Ю.С. Булатова, С.В. Пятаева, И.С. Балашов, П.И. Боровиков, Н.К. Тетруашвили, М.Ю. Высоких// Акушерство и гинекология – 2018 – №6 – С. 31-37.
18. Вишнякова, П.А. Митохондрии плаценты в норме и при преэклампсии/ П.А. Вишнякова, Н.Е. Кан, З.С. Ходжаева, М.Ю. Высоких// Акушерство и гинекология – 2017 – №5 – С. 5-8.
19. Владыченская Е. А. Исследование действия гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты на лимфоциты// Автореф. канд. биол. Наук - Москва, 2010.- 108 с.
20. Воеводин, С.М. Ультразвуковая и клиничко-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критическом состоянии у плода/ С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, Е.А. Дубова// Гинекология – 2013 – Т.15 - №5 – С. 65-69.
21. Воеводин, С.М. Эхографическая и клиничко-морфологическая оценка плодно-плацентарного комплекса у беременных при плацентарной дисфункции и внутриутробной инфекции/ С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев// Гинекология – 2015 – Т.17 - №5 – С. 10-13.
22. Воеводин, С.М. Эхографические предикторы критического состояния у плода/ С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев// Акушерство и гинекология – 2016 – №6 – С. 62-66.
23. Володин, Н.Н. Неонатология. Национальное руководство/ Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, Н.П. Шабалов// М.: ГЭОТАР-Медиа – 2009 - 848с.
24. Газиева, И.А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: дисс. ... д-ра биол. наук. Екатеринбург – 2014 - 319с.
25. Газиева, И.А. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь/ И.А. Ганичкина, М.Б. Дифференциальная диагностика ранней и поздней



задержки роста плода на основании маркеров про- и антиоксидантной системы/ М.Б. Ганичкина, М.Ю. Высоких, В.Л. Тютюнник, В.В. Чаговец, Н.Е. Кан// Акушерство и гинекология – 2020 – №9 – С. 66-72..

**26.** Ганичкина, М.Б. Ведение беременности при задержке роста плода/ М.Б. Ганичкина, Д.А. Мантрова, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, А.А. Хачатурян, М.М. Зиганшина// Акушерство и гинекология – 2017 – №10 – С. 5-11.

27. Глуховец, Б.И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы/ Б.И. Глуховец// М.: МЕДпресс-информ – 2006 - 240с.

28. Гугушвили, Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. – 2014 - 24с.

29. Гуляев, А.Е. Поливитамины для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины/ А.Е. Гуляев// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2014 – Т. 13(5) – С. 53-62.

30. Джеломанова, О.А. Оценка фетальной гемодинамики при подозрении на задержку внутриутробного развития плода/ О.А. Джеломанова, Т.И. Слюсарь, А.А. Оглух,, Акушерство и гинекология – 2020 – N4 (приложение) – С.76-77.

31. Долгополова Е.Л. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства/ Е.Л. Долгополова, Н.А. Ломова, А.Л. Караваева, В.В. Зубков, Р.Г. Шмаков// Акушерство и гинекология – 2020 – №12 – С. 100-107.

**32.** Дикке Г.Б. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у женщин репродуктивного возраста. Консенсус акушера –гинеколога и гематолога/ Г.Б. Дикке, Н.И. Стуклов// Акушерство и гинекология – 2020 – №9 (приложение) – С. 22-26.

33. Зайнулина, М.С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности?/ М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, Д.Р. Бикмуллина// Журнал акушерства и женских болезней – 2010 – Т.59 - №1 – С. 18-30.

34. Зарудская, О.М. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фето-плацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста плода/ О.М. Зарудская, М.И. Чурносков// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012 – Т. 18 - №10 – С. 132-136.
35. Захарова, И.Н. Особенности питания беременных и кормящих женщин/ И.Н. Захарова// Учебное пособие. - М.: МЕДПРАКТИКА-М – 2015 – 34с.
36. Звягинцева, Т.Д. Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени//Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай, С.В. Глущенко/ Врачу-практику – 2014 - № 3 – С.101.
37. Зотова, О.А. Аденомиоз: прогнозирование, клиничко-анамнестические и молекулярно-генетические особенности/ О.А. Зотова – Дисс .... Канд мед наук – 2013 – Кемерово – 145С.
38. Калинин, С.Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия/ С.Ю. Калинин, М.И. Жиленко, Д.А. Гусакова, А.В. Дымова// Гинекология – 2014 – Т. 16 - №5 – С.62-66.
39. Кан, Н.Е. Метаболомный профиль беременных при задержке роста плода/ Н.Е. Кан, З.В. Хачатрян, Э.Ю. Амирасланов, В.В. Чаговец, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова, Н.Л. Стародубцева, Н.А. Кициловская, И.И. Баранов, В.Е. Франкевич// Акушерство и гинекология – 2019 – №12 – С. 57-63.
40. Карамышева, А.Ф. Механизмы ангиогенеза/ А.Ф. Карамышева// Биохимия – 2008 – Т.73 - №7 – С. 935-948.
41. Каткова, Н.Ю. Ведение беременности и родов при плацентарной недостаточности инфекционного генеза/ Н.Ю. Каткова// АГ-инфо – 2011 - №4 – С. 16-28.
42. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика/ В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек// М.: МЕДПРАКТИКА-М – 2010 – 468С.
43. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики - Практическое руководство/ А.А. Кишкун// ГЭОТАР-Медиа – 2007 – 822с.

44. Красный А.М. Содержание растворимой формы е-кадрегина и фактора роста кератиноцитов в плазме крови при задержке роста плода/ А.М. Красный, А.А. Хачатурян, В.В. Вторушина, Л.В. Кречетова, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник// *Акушерство и гинекология* – 2020 - №6 – С.37-42.
45. Кузьмин, В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства/ В.Н. Кузьмин// *Лечащий врач* – 2011 - №3 – С.50-54.
46. Кузнецова, Н.Б. Прогностическая значимость критических нарушений фетоплацентарного кровотока у беременных с задержкой роста плода/ Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Забанова Е.А., Баринова В.В., Гугуева А.В.// *Акушерство и гинекология* – 2020 – N.7 – С. 129-134.
47. Лапина, И.А. Особенности метаболизма гомоцистеина у больных миомой матки/ И.А. Лапина// *Автореферат ... дис... канд.... мед... наук* – М. – 2007 – 24С.
48. Ланг, Т. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)»/ Т. Ланг, Д. Альтман// *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2014 - Т1(15) – С. 11–16.
49. Леваков, С.А. Персонифицированный подход к ведению пациенток с миомой матки/ А.С. Леваков, П.В. Буданов, О.В. Заратьянц, Х.Р. Мовтаева, Г.Я. Азадова, С.Е. Левакова// *Акушерство и гинекология* – 2019 – №12 – С. 174-183.
50. Липатов, И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации/ И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков// *Саратовский научно-медицинский журнал* – 2011 – Т.7 - №1 – С.52-59.
51. Ломова, Н.А. Диагностическая значимость факторов врожденного иммунитета при плацентарной недостаточности/ Н.А. Ломова, Н.Е. Кан, Л.В. Ванько, А.Е. Донников, Н.К. Матвеева, А.С. Беляева, Н.В. Тютюнник, Г.Т. Сухих// *Акушерство и гинекология* – 2014 - № 1 – С. 29-35.

52. Ляличкина, Н.А. Значение эндогенной интоксикации в патогенезе плацентарной недостаточности при угрожающем аборте и экстрагенитальных заболеваниях у беременных/ Н.А. Ляличкина, Л.П. Пешев, Ю.П. Балченкова, Л.П. Щукина// *Фундаментальные исследования* – 2012 - № 12 - С.96-99.
53. Макаров, И.О. Задержка роста плода/ И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова// *Врачебная тактика* - М.: МЕДпресс-информ – 2016 – 204с.
54. Макаров, И.О. Фетоплацентарная недостаточность инфекционного генеза: роль хламидийной инфекции/ И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Т.В. Шеманаева, А.Г. Соцук// *Гинекология* – 2011 – Т.13 - №6 – С.21-23.
55. Макаров, О.В. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности/ О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Ю.В. Копылова, Л.С. Джохадзе// *Акушерство и гинекология* – 2014 - №12 – С. 64-70.
56. Макаров, О.В. Роль дисбаланса сосудистых факторов роста в развитии осложнений беременности/ О.В. Макаров, П.В. Козлов, П.А. Кузнецов, Ю.В. Копылова, И.Н. Винокурова, Л.С. Джохадзе, А.П. Османова// *Вестник РГМУ* – 2014 - № 4 – С.34-37.
57. Макаров, О.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью/ О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Е.Ю. Лысюк, Ю.В. Копылова// *Акушерство, гинекология и репродукция* – 2013 – Т.7 - №3 – С.13-19.
58. Макарова С.Г. Микронутриентный статус беременной женщины: риски, связанные с дефицитом и методы их коррекции/ С.Г. Макарова, В.М. Коденцова, О.Б. Ладодо, А.П. Продеус, М.А. Басаргина, Т.В. Бурцкая, Д.С. Ясаков// *Акушерство и гинекология* – 2020 – №5 – С. 156-164.
59. Малышкина, А.И. Определение плацентарной недостаточности по сывороточному содержанию DcR3/ А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина, Н.В. Батрак// *Акушерство и гинекология* – 2020 - N3 – С.64-70.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.64-70>

60. Мальцева, Л.И. Реалии и перспективы применения витамина D в сохранении репродуктивного здоровья женщин/ Л.И. Мальцева, Ю.В. Гарифуллова, Е.Ю. Юпатов// *Акушерство и гинекология* – 2020 – №10 – С. 174-181.
61. Медведев, М.В. Основы доплерографии в акушерстве/ М.В. Медведев// *Практическое пособие для врачей. 4-е изд. - М.: Реал Тайм – 2015 - 80с.*
62. Мелкадзе, Е.В. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с угрозой прерывания во II триместре гестации: дисс. ... канд. мед. наук. Самара – 2014 - 173с.
- 63.** Менжинская, И.В. Патофизиологические механизмы развития акушерского антифосфолипидного синдрома/ И.В. Менжинская, Л.В. Ванько// *Акушерство и гинекология* – 2018 – №1 – С. 5-12.
- 64.** Милованов, А.П. Патология системы мать — плацента — плод: Руководство для врачей/ А.П. Милованов// *Медицина -1999 — 448с.*
65. Милованов, А.П. Эмбриохориальная недостаточность: анатомо-физиологические предпосылки, обоснование, дефиниции патогенетические механизмы/ А.П. Милованов, И.Н. Ожиганова// *Архив патологии* – 2014 – Т.76 - №3 – С.4-8.
66. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике/ под ред. В.В. Митькова// *Видар* – 2005 – Т.2 – С.9-77, 256-279.
67. Назаренко, Л.Г. Внутриутробное программирование – новый вектор осмысления акушерской и перинатальной патологии/ Л.Г. Назаренко, Ю.В. Сороколат, Н.С. Якимук// *Архив клінічної та експериментальної медицини* – 2012 – Т.21 - №2 – С. 177-178.
68. Назаренко, Т.А. Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения/ Т.А. Назаренко, В.С. Корсак// М.: МЕДпресс-информ – 2016 – 51с.
69. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины).

Авт.-сост. В.Е. Радзинский и др. /М.: Редакция журнала StatusPraesens – 2015 - 48с.

70. Нестерова, Э.А. Роль генетически детерминированной патологии гемостаза плода в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности/ Э.А. Нестерова, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова, Л.А. Пестряева// Акушерство и гинекология – 2017 – №9 – С. 56-62.

71. Нетребенко, О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде/ О.К. Нетребенко// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2012 – Т.11- №6 – С.58-66.

72. Озолия, Л.А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы)/ Л.А. Озолия, Н.Н. Праведников, Н.Р. Овсепян// Вестник Российского государственного медицинского университета – 2013 - № 2 – С. 47-52.

73. Останин, А.А. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности/ А.А. Останин, С.М. Кустов, Т.В. Тыринова, М.А. Тихонова, Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных// Акушерство и гинекология – 2010 - № 1 – С. 33-38.

74. Павлов, К.А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста/ К.А. Павлов, Е.А. Дубова, А.И. Щеголев// Акушерство и гинекология – 2011 - № 3 – С.11-16.

75. Палади, Г. Задержка роста плода: диагностика и оптимальный метод родоразрешения/ Г. Палади, К. Илиади-Тулбуре, У. Табуйка// Акушерство и гинекология – 2011 - № 5 – С.45-48.

76. Перетятко, Л.П. Васкуляризация ворсин хориона в первом триместре беременности при физиологическом течении и привычном невынашивании на фоне хронического эндометрита/ Л.П. Перетятко, Н.В. Фатеева, Р.А. Кузнецов, А.И. Малышкина// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова – 2017 – Т.25 (4) – С. 612-615.

77. Пизова, Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы/ Н.В. Пизова// М.: ИМА-ПРЕСС – 2013 - 248с.
78. Погорелова, Т.Н. Дисбаланс системы глутамин – глутаминовая кислота в плаценте и околоплодных водах при плацентарной недостаточности/ Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде// Биомедицинская химия – 2014 – Т.60 - №5 – С. 596-601.
79. Погорелова, Т.Н. Способ диагностики плацентарной недостаточности/Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, В.А. Линде, Н.А. Друккер, И.И.// Патент РФ 2463595 – 2012.
80. Поротикова, И.Е. Лейомиома тела матки у женщин репродуктивного возраста после ранее перенесенной эмболизации маточных артерий, фокусированной ультразвуковой абляции под контролем МРТ и миомэктомии: молекулярные, морфологические и клинические особенности/ И.Е. Поротикова, Л.В. Адамян, Т.А. Демура, Т.Ю. Гаврилова, Э.Ю. Доброхотова//Проблемы репродукции – 2016 – Т.22(2) – С. 44-50
81. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Авт.-сост. Радзинский В.Е. и др// М.: Редакция журнала StatusPraesens – 2016 – 8с.
82. Приказ №457 МЗ РФ от 28.12.2000. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».
83. Радзинский, В.Е. Прогестерон и репродуктивные потери/ В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков// Акушерство и гинекология – 2017 – №8 – С. 109-114.
84. Радзинский, В.Е. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 года). Информационное письмо/ В.Е. Радзинский, Жан-Карло-Рензо// М.: Редакция журнала StatusPraesens – 2015 - 4с.
85. Савельева, Г.М. Плацентарная недостаточность/ Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава// М.: Медицина - 1991. – 272 с.

86. Серебренникова, К.Г. Влияние прегравидарной подготовки у пациенток с оперированными яичниками в программах вспомогательных репродуктивных технологий/ К.Г. Серебренникова, Е.С. Ванке, Е.П. Кузнецова, Т.В. Иванова, Ю.В. Милославский// Гинекология – 2015 – Т.17 - №4 – С. 52-56.
87. Серов, В.Н. Неотложные состояния в акушерстве/ В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов, В.Л. Тютюник, Р.Г. Шмаков// М.: ГЭОТАР-Медиа – 2011 – 152с.
88. Серов, В.Н. Профилактика материнской смертности/ В.Н. Серов// Акушерство и гинекология – 2011 - №7-1 – С. 4-10.
89. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей/ В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих// М.: МИА – 2010 - 536с.
90. Сидорова, И.С. Научно обоснованная система прогнозирования преэклампсии/ И.С. Сидорова, Н.А. Никитина// Акушерство и гинекология – 2017 – №3 – С. 56-61.
91. Сидорова, И.С. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии/ И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина, А.А. Рзаева, А.В. Бардачова// Российский вестник акушера-гинеколога – 2014 – Т.14 - №3 – С.4-10.
92. Сковородина, Т.В. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии/ Т.В. Сковородина, П.А. Вишнякова, Р.Г. Шмаков, М.Ю. Высоких// Акушерство и гинекология – 2017 – №6 – С. 5-9.
93. Скрипниченко, Ю.П. Особенности течения окислительно-восстановительных реакций в крови у женщин с физиологически протекающей и осложненной беременностью/ Ю.П. Скрипниченко, С.В. Пятаева, М.А. Володина, Д.В. Цвиркун, И.И. Баранов, М.Ю. Высоких М.Ю., И.Н. Кузьмич// Акушерство и гинекология – 2017 – №8 – С. 60-66.



94. Соколов, Д.И. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты/ Д.И. Соколов, С.А. Сельков, Э.К. Айламазян// «Издательство Н-Л» - 2012 - 208с.
95. Стрижаков, А.Н. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности/ А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова, И.В. Иванова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2011 – Т.10- №6 – С. 26-31.
96. Стрижаков, А.Н. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы/ А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М.А. Карданова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2015 – Т.14 - №4 – С. 5-14.
97. Стрижаков, А.Н. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции/ А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова, М.А. Шарыпова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2012 – Т. 11 - №1 – С. 5-11.
98. Стрижаков, А.Н. Патофизиология плода и плаценты/ А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, Л.Д. Белоцерковцева// М.: ГЭОТАР-Медиа – 2015 - 176с.
99. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность/ А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков// Самара: ООО «Офорт» - 2014 – 239с.
- 100.** Стрижаков, А.Н. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска/ А.Н. Стрижаков, М.М. Мирющенко, И.В. Игнатко, Н.Г. Попова, В.С. Флорова, А.С. Кузнецов// Акушерство и гинекология – 2017 – №7 – С. 34-44.
101. Стрижаков, А.Н. Синдром задержки роста плода. Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика/ А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, Л.Д. Белоцерковцева// М.: ГЭОТАР-Медиа – 2013 - 120с.

102. Стуклов, Н.И. Профилактика и лечение анемии у женщин репродуктивного возраста при гинекологических заболеваниях/ Н.И. Стуклов, С.А. Леваков, Т.В. Сушинская, А.А. Митченкова, М.О. Ковальчук// *Акушерство и гинекология* – 2020 - №3 - 218-26.
103. Татаров, А.С. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с простой и пролиферирующей миомой матки/ А.С. Татаров, В.Н. Кустаров// *Казанский медицинский журнал* – 2010 – Т.91(3) – С. 393-397.
104. Тезиков, Ю.В. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности/ Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, И.А. Агаркова// *Казанский медицинский журнал* – 2011 – Т.92 - №3 – С. 372-375.
105. Тимохина, Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук// М. – 2012 - 50с.
106. Тривоженко, О.В. Способ диагностики фето-плацентарной недостаточности// О.В. Тривоженко, И.Д. Евутшенко// Патент РФ 2402271 – 2009.
107. Тютюнник, В.Л. Профилактика и лечение железодефицитных состояний при беременности/ В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, Л.В. Хачатрян, И.И. Баранов// *Акушерство и гинекология* – 2020 - №6 – С. 89-96.
108. Тютюнник, В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): Дис.... докт. мед. наук. – М. –2002.
109. Фефелова Е.В. Биологические эффекты гипергомоцистеинемии в эксперименте и клинике/ Е.В. Фефелова// Дисс. докт. мед. наук – Москва, 2017 – 164с.
110. Фефелова Е.В. Субпопуляции лимфоцитов и уровень цитокинов при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, А.А. Дутов, Н.Н.Цыбиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2015. – Том 159, №3. – С. 336-338.

111. Хачатрян, З.В. Современные представления о молекулярных механизмах формирования задержки роста плода// З.В. Хачатрян, Н.Е. Кан, Н.П. Макарова// *Акушерство и гинекология* – 2019 – №11 – С. 22-26.
112. Хачатрян, З.В. Роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  в формировании задержки роста плода// З.В. Хачатрян, Н.Е. Кан, В.В. Вторушина, Л.В. Кречетова, Д.К. Харченко, Д.А. Мантрова, В.Л. Тютюник// *Акушерство и гинекология* – 2019 – №11 – С. 107-112.
113. Хашукоева, А.З. Витаминно-минеральные комплексы: подготовка к беременности, течение беременности, влияние на плод/ А.З. Хашукоева, М.З. Дугиева, И.Ю. Ильина, О.В. Кузнецова, М.В. Бурденко, Т.Н. Сухова, Е.Н. Урманова// *Акушерство и гинекология* – 2016 – №9 – С. 126-131.
- 114.** Ходжаева, З.С. Клинико-лабораторная оценка состояния митохондрий плаценты при тяжелой преэклампсии/ З.С. Ходжаева, О.В. Вавина, П.А. Вишнякова, К.Т. Муминова, Н.В. Тарасова, М.Ю. Высоких, Г.Т. Сухих// *Акушерство и гинекология* – 2017 – №9 – С. 72-76.
115. Ходжаева, З.С. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии/ З.С. Ходжаева, Е.А. Коган, Н.И. Клименченко, А.С. Акатьева, А.Д. Сафонова, А.М. Холин, Г.Т. Сухих// *Акушерство и гинекология* – 2015 - №1 – С.12-17.
116. Ходжаева, З.С. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода: взгляд в будущее/ З.С. Ходжаева, К.А. Горина// *Акушерство и гинекология* – 2019 - №5 – С. 12-18.
- 117.** Холин А.М. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре/ А.М. Холин, З.С. Ходжаева, А.И. Гус// *Акушерство и гинекология* – 2018 – №5 – С. 12-19.
- 118.** Холин, А.М. Трехмерная энергетическая доплеровская оценка васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании преэклампсии в первом триместре/А.М. Холин, З.С. Ходжаева, А.И. Гус// *Акушерство и гинекология* – 2018 – №2 – С. 36-43

119. Целкович, Л.С. Иммунный статус беременных с преэклампсией/ Л.С. Целкович, М.Х.С. Харун, Т.П. Паренко// В сборнике: Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье: материалы научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина. Под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – 2015 - С. 454-460.
120. Черкасский, А.В. Взаимосвязь коагуляционного потенциала крови, мутации гена, кодирующего А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1), и тяжести послеоперационного спаечного процесса органов малого таза/ А.В. Черкасский, Н.В. Башмакова, Т.Б. Третьякова// Практическая медицина. 2012 - №9 – С. 77-79.
121. Чистяков, М.А. Способ ретроспективной (послеродовой) экспресс-диагностики плацентарной недостаточности в родовом зале/ Патент РФ №2227914 – 2004.
122. Чистякова, Г.Н. О поиске лабораторных предикторов ранних репродуктивных потерь/ Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова, Е.Г. Дерябина, Ю.М. Трапезникова// Проблемы репродукции – 2014 - № 4 – С. 79-86.
123. Шеманаева, Т.В. Эхографическая и клинико-морфологическая оценка плацентарной недостаточности инфекционного генеза: дисс. ... канд. мед. наук// М. – 2014 - 250с.
124. Ших, Е.В. Многокомпонентные витаминно-минеральные комплексы как основа профилактики микронутриентной недостаточности в репродуктивном возрасте/ Е.В. Ших, А.А. Мохова// Акушерство и гинекология – 2020 – №1 – С. 64-70.
125. Щеголев, А.И. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации/ А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, О.Г. Фролова// Здоровье, демография, экология финно-угорских народов (Специальный выпуск) – 2014 - № 3 – С. 96-98.

126. Щербина, Н.А. Использование показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности/ Щербина Н.А., Юркова О.В., Кузьмина О.А.// Таврический медико-биологический вестник. 2013 – Т.16 - №2-1 (62) - С. 261-263.
127. Щербина, Н.А. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода/ Н.А. Щербина, М.В. Макаренко, И.Ю. Кузьмина// Young Scientist – 2014 – Т.7 - №10 – С. 145-148.
128. Ярыгина, Церебрально-плацентарно-маточное отношение – новый комбинированный показатель доплеровского исследования в акушерстве// Т.А. Ярыгина, Р.С. Батаева, А.И. Гус// Акушерство и гинекология – 2020 – №10 – С. 55-62.
129. Ярыгина, Т.А. Задержка (замедление) роста плода: все, что необходимо знать практикующему врачу/ Т.А. Ярыгина, А.И. Гус// Акушерство и гинекология – 2020 – №12 – С. 14-24.
130. Albu, A.R. Predictive factors for intrauterine growth restriction/ A.R. Albu, A.F. Anca, V.V. Horhoianu, I.A. Horhoianu// J. Med. Life. – 2014 – Т. 7 - N2 – P.165-171.
131. Alfirevic, Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies/ Z. Alfirevic, T. Stampalija, G.M. Gyte// Cochrane Database Syst. Rev. – 2013 - N11 - CD007529.
132. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no 134: fetal growth restriction// Obstet. Gynecol. – 2013 – Т.121 - N5 – P. 1122-1133.
133. Anderson, U.D. Biochemical markers to predict preeclampsia/ U.D. Anderson, M.G. Olsson, K.N. Kristensen, B. Akerström, S.R. Hansson// Placenta. – 2012 – N.33(Suppl.) – P.42-47.
134. Ashok, A. The effects of oxidative stress on female reproduction/ A. Ashok, E. Kurutas, M. Gul, M. Kilinc, M. Aral, A. Guven// Mediators Inflamm. – 2012 – Т.2005 - N5 – P.309-311.

135. Augoulea, A. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress/ A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa, N. Vrachnis, I. Lambrinouadaki// Arch. Gynecol. Obstet. – 2012 – T.286 - N1 – P.99-103.
136. Balci, S. Predictive values of maternal serum PAPP-A level, uterine artery Doppler velocimetry, and fetal biometric measurements for poor pregnancy and poor neonatal outcomes in pregnant women/ S. Balci// J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2016 – T.17 - N3 – P.143-149.
137. Barker, E.D. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction/ E.D. Barker, F.M. McAuliffe, F. Alderdice, J. Unterscheider, S. Daly, M.P. Geary et al.// Obstet. Gynecol. – 2013 – T.122 - N2 (Pt 1) – P.248-254.
138. Bates, S.M. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: an update/ S.M. Bates// Expert Rev. Hematol. – 2013 – T.6 - N3 – P.287-300.
139. Biesalski H.K., Tinz J. Multivitamin/mineral supplements: rationale and safety – a systematic review. Nutrition. 2017; 33: 76-82.
140. Blyton, D.M. Treatment of sleep disordered breathing reverses low fetal activity levels in preeclampsia/ D.M. Blyton, M.R. Skilton, N. Edwards, A. Hennessy, D.S. Celermajer, C.E. Sullivan// Sleep. – 2013 – T.36 - N1 – P.15-21.
141. Brosens, I. The „Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation/ I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero// Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011 – T. 204 - N3 – P.193-204.
142. Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis/ R.O. Burney, L.C. Giudice// Fertil. Steril. – 2012 – T.98 - N3 – P.511-519.
143. Burton, G.J. Mitochondrial - endoplasmic reticulum interactions in the trophoblast: stress and senescence/ G.J. Burton, H.W. Yung, A.J. Murray// Placenta – 2016 – N4 - P. 4004.
144. Burton, G.J. Oxidative stress/ G.J. Burton, E. Jauniaux// Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011 – T.25 - N3 – P. 287-299.
145. Can, M. Oxidative stress and apoptosis in preeclampsia/ M. Can, B. Guven, S. Bektas, I. Arıkan// Tissue Cell. – 2014 – T.46 - N6 – P.477-481.
146. Carp, H.J.A. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment/ H.J.A. Carp// CRC Press – 2015 – P. 255-265.

147. Cervera, R. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicenter prospective study of 1000 patients/ R. Cervera, R. Serrano, G.J. Pons-Estel, L. Ceberio-Hualde, Y. Shoenfeld, E. de Ramón// *Ann. Rheum. Dis.* – 2015 – T. 74 - N6 – P. 1011-1018.
148. Christie B. Pregnant women in Scotland to be offered free vitamins. *BMJ*. 2016; 353: i3129.
149. Churchill, D. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation/ D. Churchill, L. Duley, J.G. Thornton, L. Jones// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013 - N7 - CD003106.
150. Coomarasamy, A. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation/ A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz, P.T. Seed, R. Small, S. Quenby et al.// *Health Technol. Assess.* – 2016 – T. 20 - N41 – P. 1-92.
151. Craesy, R. Maternal-fetal medicine. Principles and practice/ R. Craesy, R. Resnik: Stillbirth. In: Creasy R., Resnik R., eds.// 7th ed. Elsevier Saunders – 2014 – P. 716-732.
152. D'Ippolito, S. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder/ S. D'Ippolito, P.L. Meroni, T. Koike, M. Veglia, G. Scambia, N. Di Simone// *Autoimmun. Rev.* – 2014 – T.13 - N9 – P.901-908.
153. D'Souza, V. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia/ V. D'Souza, A. Rani, V. Patil, H. Pisal, K. Randhir, S. Mehendale et al.// *Clin. Exp. Hypertens* – 2016 – T. 38 - N2 – P.225-232.
154. de Laat, P. Obstetric complications in carriers of the m.3243A>G mutation, a retrospective cohort study on maternal and fetal outcome/ P. de Laat, L.H.J. Fleuren, M.N. Bekker, J.A.M. Smeitink, M.C.H. Janssen// *Mitochondrion* – 2015 – T.25 – P. 98-103.
155. De Vivo, A. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia/ A. De Vivo, G. Baviera, D. Giordano, G. Todarello, F. Corrado, R. D'anna// *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2008 – T.87 - N8 – P.837-842.

156. Ding, D. Increased protein-coding mutations in the mitochondrial genome of African American women with preeclampsia/ D. Ding, N.M. Scott, E.E. Thompson, T. Chaiworapongsa, R. Torres, C. Billstrand et al.// *Reprod. Sci.* – 2012 – T.19 - N12 – P.1343-1351.
157. Duhig, K. Oxidative stress in pregnancy and reproduction/ K. Duhig, L.C. Chappell, A.H. Shennan// *Obstet. Med.* – 2016 – T.9 - N3 – P. 113-116.
158. El Hayek, S. Poly cystic ovarian syndrome: an updated overview/ S. El Hayek, L. Bitar, L.H. Hamdar, F.G. Mirza, G. Daoud// *Front. Physiol.* – 2016 - N7 – P. 124.
159. Elachouri, G. OPA1 links human mitochondrial genome maintenance to mtDNA replication and distribution/ G. Elachouri, S. Vidoni, C. Zanna, A. Pattyn, H. Boukhaddaoui, K. Gaget et al.// *Genome Res.* – 2011 – T. 21 – N.1 – P. 12-20.
160. Fernández-Blanco, L. Pregnancy and perinatal outcomes in a cohort of second trimester intrauterine growth restricted (IUGR) fetuses/ L. Fernández-Blanco, A. Peguero, E. Eixarch, M. Oltra, E. Mazarico, M. Gómez Roig et al.// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016 – T. 48(Suppl. 1) – P.320.
161. FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine// *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015 – T. 128 - N1 – P. 80-82.
162. Figueras, F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis and management/ F. Figueras// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011 – T.204 - N4 – P. 288-300.
163. Gardosi, J. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study/ J. Gardosi, V. Madurasinghe, M. Williams, A. Malik, A. Francis// *BMJ.* – 2013 - N 346 – P. 108.
164. Genc, H. Evaluation of oxidative stress markers in first trimester for assessment of preeclampsia risk/ H. Genc, H. Uzun, A. Benian, G. Simsek, R. Gelisgen, R. Madazli, O. Guralp// *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011 – T. 284 - N6 – P. 1367-1373.
165. Goetzinger, K.R. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders/ K.R. Goetzinger, A. Singla, S.



- Gerkowicz, J.M. Dicke, D.L. Gray, A.O. Odibo// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009 – T.201 - N4 – P.412.
166. Grill, S. Potential markers of preeclampsia-a review/ S. Grill, C. Rusterholz, R. Zanetti-Dällenbach, S. Tercanli, W. Holzgreve, S. Hahn, O. Lapaire// *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2009 - N 7 – P.70.
167. Groom, K.M. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history – an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol/ K.M. Groom, L.M. McCowan, P.R. Stone, L.C. Chamley, C. McLintock; EPPI trial Study Group// *BMC Pregnancy Childbirth* – 2016 – T. 16 - N1 -P. 367.
168. He, J. Circulating mitochondrial DAMPs are not effective inducers of proteinuria and kidney injury in Rodents/ J. He, Y. Lu, H. Xia, Y. Liang, X. Wang, W. Bao et al.// *PLoS One.* – 2015 – T.10 - N4 – P.1244 - 1269.
169. Hodgetts V.A., Morris R.K., Francis A., Gardosi J., Ismail K.M. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015; 122(4): 478-90.
170. Hogeveen, M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis/M. Hogeveen, H.J. Blom, M. den Heijer// *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012 – T.95 – N.1 – P.130-136.
171. Hopps, E. Obstructive sleep apnea syndrome: links between pathophysiology and cardiovascular complications/ E. Hopps, G. Caimi// *Clin. Invest. Med.* – 2015 – T.38 - N6 – P.362-370.
172. Hossain, N. Inherited thrombophilia: diagnosis and anticoagulation treatment in pregnancy/ N. Hossain, M.J. Paidas// *Clin. Lab. Med.* – 2013 – T.33 -N2 – P. 377-390.
173. Jauniaux, E. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy/ E. Jauniaux, G. Burton// *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* – 2016 – T.45 - N8 – P.775-785.

174. Kentouche, K. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome/ K. Kentouche, A. Voigt, E. Schleussner, R. Schneppenheim, U. Budde, J.F. Beck et al.// *Hamostaseologie* – 2013 – T.33 - N2 – P.144-148.
175. Khalil, A.A. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term/ A.A. Khalil, J. Morales-Rosello, M. Elsaddig, N. Khan, A. Papageorghiou, A. Bhide, B. Thilaganathan// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015 – T.213 - N1 – P.57.
176. Kim, Y.M. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes/ Y.M. Kim, E. Bujold, T. Chaiworapongsa, R. Gomez, B.H. Yoon, H.T. Thaler et al.// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003 – T.189 - N4 – P. 1063-1069.
177. Kohli, S. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblast/ S. Kohli, S. Ranjan, J. Hoffmann, M. Kashif, E.A. Daniel// *Blood* – 2016 – T. 128 - N17 – P. 2153-2164.
178. Krishna, U. Placental insufficiency and fetal growth restriction/ U. Krishna, S.J. Bhalerao// *Obstet. Gynaecol. India.* – 2011 – T.61 - N5 – P. 505-511.
179. Landino, L.M. Protein thiol modification by peroxynitrite anion and nitric oxide donors/ L.M. Landino// *Methods Enzymol.* – 2008 – N. 440 – P.95-109.
180. Laschke, M.W. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle/ M.W. Laschke, C. Giebels, M.D. Menger// *Hum. Reprod. Update.* – 2011 – T.17 – N5 – P.628-636.
181. Lausman, A. Maternal fetal medicine committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis and management/ A. Lausman, J.J. Kingdom// *Obstet. Gynaecol. Can.* – 2013 – T.35 - N8 – P.741-748.
182. Levytska, K. Placental pathology in relation to uterine artery Doppler findings in pregnancies with severe intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler changes/ K. Levytska, M. Higgins, S. Keating, N. Melamed, M. Walker, N.J. Sebire, J.C. Kingdom// *Am. J. Perinatol.* – 2017 – T.34 - N5 – P.451-457.
183. Li, X. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes/

- X.Li, Y. Zhang, L. Zhao, L. Wang, Z. Wu, Q. Mei et al.// *Hum. Mol. Genet.* – 2014 – T. 23 - N22 – P.6008-6021.
184. Maggio, L. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction/ L. Maggio, J.D. Dahlke, H. Mendez-Figueroa, C.M. Albright, S.P. Chauhan, K.D. Wenstrom// *Obstet. Gynecol.* – 2015 – T. 125 - N4 – P. 863-869.
185. Mandaviya Pooja R., Stolk L., Heil S.G. Homocysteine and DNA methylation: A review of animal and human literature // *Molecular Genetics and Metabolism* 113 (2014) 243–252.
186. Mayer, C. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics/ C. Mayer, K.S. Joseph// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013 – T.41 - N2 – P.136-145.
187. McCarthy, C.M. Immunostimulatory role of mitochondrial DAMPs: alarming for pre-eclampsia?/ C.M. McCarthy, L.C. Kenny// *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016 – T.76 – N.5 – P.341-347.
188. Meloni, P. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension/ P. Meloni, I. D'Angeli, J. Piazzze, A. Cerekya, T. Simari, A. Pala et al.// *Hypertens. Pregnancy.* – 2009 – T.28 - N4 – P. 361-368.
189. Morris, R.K. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis/ R.K. Morris, G. Malin, S.C. Robson, J. Kleijnen, J. Zamora, K.S. Khan// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011 – T.37 - N2 – P.135-142.
190. Myatt, L. Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria/ L. Myatt, S. Muralimanoharan, A. Maloyan// *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014 - N814 – P.133-146.
191. Myatt, L. Oxidative stress in the placenta/ L. Myatt, X. Cui// *Histochem. Cell Biol.* – 2004 – T. 122 - N4 – P. 369-382.
192. Najam, R. Predictive Value of cerebroplacental ratio in detection of perinatal outcome in high-risk pregnancies/ R. Najam, S. Gupta, J. Shalini// *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2016 – T.66 - N4 – P.244-247.

193. Nakahira, K. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome/ K. Nakahira, J.A. Haspel, V.A. Rathinam, S.J. Lee, T. Dolinay, H.C. Lam et al.// *Nat. Immunol.* – 2011 – T.12 – N3 – P.222-230.
194. O'Brien, J.M. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome/ J.M. O'Brien, J.R. Barton// *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2005 – T. 48 - N2 – P.460-477.
195. O'Dwyer, V. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow/ V. O'Dwyer, G. Burke, J. Unterscheider, S. Daly, M.P. Geary, M.M. Kennelly et al.// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014 – T.211 - N4 – P. 420.
196. Odibo, A.O. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction/ A.O. Odibo, Y. Zhong, M. Longtine, M. Tuuli, L. Odibo, A.G. Cahill et al.// *Placenta.* – 2011 – T.32 - N4 – P.333-338.
197. Pannia, E. Role of maternal vitamins in programming health and chronic disease/ E. Pannia, C.E. Cho, R. Kubant, D. Sánchez-Hernández, P.S. Huot, G. Harvey Anderson// *Nutr. Rev.* – 2016 – T.74(3) – P.166-180.
198. Raicevic, S. Oxidative stress in fetal distress: potential prospects for diagnosis/ S. Raicevic, D. Cubrilo, S. Arsenijevic, G. Vukcevic, V. Zivkovic, M. Vuletic et al.// *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2010 – T.3 - N3 – P.214-218.
199. Regan, J. Estimation of the growth rate in fetuses with an abnormal cerebroplacental ratio compared to those with suspected growth restriction without evidence of centralization of blood flow/ J. Regan, H. Masters, C.R. Warshak// *J. Ultrasound Med.* – 2015 – T.34 - N5 – P.837-842.
200. Resnik, R. Fetal growth restriction. Evaluation and management/ R. Resnik, C.J. Lockwood, D. Levine, V.A. Barss// *UCSD School of Medicine* - 2016. Available at: [http://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-evaluation-and-management?source=search\\_result&search=IUGR&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/fetal-growth-restriction-evaluation-and-management?source=search_result&search=IUGR&selectedTitle=1%7E150)

201. Rios, N. Sensitive detection and estimation of cell-derived peroxynitrite fluxes using fluorescein-boronate/ N. Rios, L. Piacenza, M. Trujillo, A. Martínez, V. Demicheli, C. Prolo et al.// *Free Radic. Biol. Med.* – 2016 – N. 101 – P. 284-295.
202. Rodger, M.A. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials/ M.A. Rodger, J.C. Gris, J.I. de Vries, I. Martinelli, E. Rey, E. Schleussner et al.// *Lancet.* – 2016 – T.388 - N10060 – P. 2629-2641.
203. Rojas, J. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth/ J. Rojas, M. Chávez, L. Olivar, M. Rojas, J. Morillo, J. Mejías et al.// *Int. J. Reprod. Med.* – 2014 – P.719050.
204. Sabharwal, S.S. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel?/ S.S. Sabharwal, P.T. Schumacker// *Nat. Rev. Cancer.* – 2014 - N14 – P. 709-721.
205. Salgado, S.S. Structural changes in pre-eclamptic and eclamptic placentas--an ultrastructural study/ S.S. Salgado, M.K.R. Salgado// *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2011 – T.21 - N8 – P. 482-486.
206. Schaller, M. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response/ *Hamostaseologie* – 2013 – T.33 - N2 – P.121-130.
207. Schenone, M.H. The MCA Doppler and its role in the evaluation of fetal anemia and fetal growth restriction/ M.H. Schenone, G. Mari// *Clin. Perinatol.* – 2011 – T.38 - N1 – P.83-102.
208. Sharma, D. Genetic, metabolic and endocrine aspect of Intrauterine growth restriction: an update/ D. Sharma, P. Sharma, S.J. Shastri// *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016 – T.30 - N19 – P.2263-2275.
209. Soliman, A.M. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review/ A.M. Soliman, H. Yang, E.X. Du, C. Kelley, C. Winkel// *Hum. Reprod.* – 2016 – T.31(4) – P.712-722.
210. Sood, R. Gene expression patterns in human placenta/ R. Sood, J.L. Zehnder, M.L. Druzin, P.O. Brown// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006 – T.103 - N14 – P.5478-5483.

211. Stampalija, T. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study/ T. Stampalija, D. Casati, L. Monasta, R. Sassi, M.W. Rivolta, M.L. Muggiasca et al.// *BJOG*. – 2016 – T.123 - N12 – P. 1947-1954.
212. Takebayashi, A. The association between endometriosis and chronic endometritis/ A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi, M. Ishida, A. Takahashi, A. Yamanaka et al.// *PLoS One*. – 2014 – T.9 - N2 – P.88354.
213. Taniguchi, F. Apoptosis and endometriosis/ F. Taniguchi, A. Kaponis, M. Izawa, T. Kiyama, I. Deura, M. Ito et al.// *Front. Biosci. (Elite Ed)* – 2011 - N 3 – P. 648-662.
214. Tannetta, D.S. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles from pre-eclampsia placentas differentially affect platelet function/ D.S. Tannetta, K. Hunt, C.I. Jones, N. Davidson, C.H. Coxon, D. Ferguson et al.// *PLoS One*. – 2015 – T. 10 - N11 – P. 0142538.
215. Tomas, S.Z. Trophoblast apoptosis in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia/ S.Z. Tomas, I.K. Prusac, D. Roje, I. Tadin// *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011 – T.71 - N4 – P. 250-255.
216. Townsley, D.M. Hematologic complications of pregnancy/ D.M. Townsley// *Semin. Hematol.* – 2013 – T.50 - N3 – P. 222-231.
217. Tranquilli, A.L. Early and late-onset pre-eclampsia/ A.L. Tranquilli// *Pregnancy Hypertens* – 2014 – T. 4 - N3 – P. 241.
218. Turpin, C.A. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia/ C.A. Turpin, S.A. Sakyi, W.K. Owiredu, R.K. Ephraim, E.O. Anto// *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2015 - N15 – P. 189.
219. Unterscheider, J. Guidelines on fetal growth restriction: A comparison of recent national publications/ J. Unterscheider, K. O'Donoghue, F.D. Malone// *Am. J. Perinatol.* – 2015 – T.32 - N4 – P.307-715.
220. Urato, A.C. A guide towards pre-pregnancy management of defective implantation and placentation Best Pract/ A.C. Urato, E.R. Norwitz// *Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011 – T.25 - N3 – P.367-387.

221. Vasconcelos, R.P. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler/ R.P. Vasconcelos, J.R. Brazil Frota Aragão, F.H. Costa Carvalho, R.M. Salani Mota, F.E. de Lucena, C.A. Alencar Júnior// *Fetal Diagn. Ther.* – 2010 – T.28 - N3 –P.160-166.
222. Vishnyakova, P.A. Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia/ P.A. Vishnyakova, M.A. Volodina, N.V. Tarasova, M.V. Marey, D.V. Tsvirkun, O.V. Vavina et al.// *Sci. Rep.* – 2016 - N 6 – P.32410.
223. Wenceslau, C.F. Working Group on DAMPs in Cardiovascular Disease. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function/ C.F. Wenceslau, C.G. McCarthy, T. Szasz, K. Spitler, S. Goulopoulou, R.C. Webb// *Eur. Heart J.* – 2014 – T.35 - N18 – P.1172-1177.
224. Whitehead, C. Treatment of early-onset preeclampsia with continuous positive airway pressure/ C. Whitehead, S. Tong, D. Wilson, M. Howard, S.P. Walker// *Obstet. Gynecol.* – 2015 – T.125 -N5 – P. 1106-1109.
225. Wijs, L.A. Causes of stillbirth in a socioeconomically disadvantaged urban Australian population – a comprehensive analysis/ L.A. Wijs, E.C. de Graaff, S. Leemaqz, G. J. Dekker// *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017 – T. 30 - N23 - P.2851 - 2857.
226. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/>. Accessed 23 May 2016.
227. Wu, F. Oxidative stress: placenta function and dysfunction/ F. Wu, F.J. Tian, Y. Lin, W.M. Xu// *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016 – T.76 - N4 – P.258-271.
228. Xu, H. Vascular endothelial growth factor C is increased in endometrium and promotes endothelial functions, vascular permeability and angiogenesis and growth of endometriosis/ H. Xu, T. Zhang, G.C. Man, K.E. May, C.M. Becker, T.N. Davis et al.// *Angiogenesis* – 2013 – T.16 - N3 – P.541-551.
229. Yeh, C.C. Low plasma levels of decoy receptor 3 (DcR3) in the third trimester of pregnancy with preeclampsia/ C.C. Yeh, M.J. Yang, E.C. Lussier, H.W. Tsai, P.F. Lo, S.L. Hsieh// *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2019 – T.58(3) – P. 349-353: doi: 10.1016/j.tjog.2019.03.011

230. Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases // Arch Med Sci 1, February / 2012. P. 138–153.
231. Yiyenoglu, O.B. Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study/ O.B. Yiyenoglu, M.G. Ugur, H.C. Ozcan, G. Can, E. Ozturk, O. Balat, O. Erel// Arch. Gynecol. Obstet. – 2014 – T.289 - N6 – P.1337-1340.
232. Yüksel, S. Malondialdehyde and nitric oxide levels and catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels in maternal blood during different trimesters of pregnancy and in the cord blood of newborns/ S. Yüksel, A.A. Yiğit// Turk. J. Med. Sci. – 2015 – T.45 - N2 – P. 454-459.
233. Yun, Zhang. Association between Hyperhomocysteinemia and Thyroid Hormones in Euthyroid Diabetic Subjects// Yun Zhang,Qiong Wang,Quanzhong Li, and Ping Lu BioMed Research International –Vol.2015 - Article ID 196379 – P.5
234. Zelop, C.M. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® growth disturbances – risk of intrauterine growth restriction/ C.M. Zelop, M.C. Javitt, P. Glanc, T. Dubinsky, M.G. Harisinghani, R.D. Harris et al// Ultrasound Q. – 2013 – T. 29 - N3 – P.147-151.
235. Zhang, S. Placental adaptations in growth restriction/ S. Zhang, N.R. Regnault, P.L. Barker, K.J. Botting, I.C. McMillen, C.M. McMillan et al// Nutrients. – 2015 – T.7 - N1 – P.360-389.
236. Zhong, Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction/ Y. Zhong, M. Tuuli, A.O. Odibo// Prenat. Diagn. – 2010 – T.30 - N4 – P.293-308.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – артерия пуповины

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГГЦ - гипегомоцистеинемия

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ЗРП – задержка роста плода

ИР – индекс резистентности

ИР в АП – индекс сопротивления в артериях пуповины

ИСС – индекс сосудистого сопротивления

КСК – кривые скорости кровотока

КТГ – кардиотокография

МАЛ – маточная артерия правая

МАП – маточная артерия левая

ОАГА – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез

ПН – плацентарная недостаточность

СДР – синдром дыхательных расстройств

СПВ – средняя почечная вена

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПК – фетоплацентарный кровоток

ХФПН – хроническая фето-плацентарная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

**АНКЕТА**  
**обследования беременных женщин**

Ф.И.О. (№ карты)		
Возраст	18-23	
	24-28	
	29-34	
	35- 40	
Образование	Среднее	
	Среднее- специальное	
	Высшее	
Социальное положение	Домашние хозяйки	
	Служащие	
	Рабочие	
	Частные предприниматели	
Особенности физического развития	Вес	
	Рост	
Возраст и характер начала половой жизни	До13 лет	
	14-16 год	
	17 и более	
Половой жизнью не живет		
Контрацепция	Барьерная	
	ВМК	
	ГОК	
	Coitus interruptus	
Брак зарегистрирован		
Брак не зарегистрирован		
Вне брака		
Исходы беременностей	Количество аборт всего	
	Медицинских	
	Медикаментозных	
	Самопроизвольных ранних	
	Самопроизвольных поздних	
	Криминальный	
	Эктопическая беременность	

	Всего беременностей	
Паритет родов	1-е роды	
	2-х роды	
	3-х роды	
	Более 3-х родов	
Соматическая патология в анамнезе	Анемии	
	Заболевания дыхательной системы	
	Заболевания системы пищеварения	
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	
	Заболевания нервной системы	
	Заболевания почек и мочевыделительной системы	
	Эндокринопатии	
	Доброкачественные заболевания молочных желез	
	Дефицит веса	
Оперативные вмешательства в анамнезе	Тубэктомия	
	Частичная резекция яичников	
	Резекция яичников	
	Аднексэктомия	
	Аппендэктомия	
	Нет	
	Гипоталамический синдром	
	Нет	
Гинекологические заболевания в анамнезе	Хронический метроэндометрит	
	Миома матки	
	Эндометриоз (аденомиоз)	
	Хронический сальпингоофорит	

	Патология шейки матки	
	Бесплодие I	
	Бесплодие II	
	Кисты яичников	
Возраст менархе	До 10 лет	
	11-15 лет	
Продолжительность и характер десквамационной фазы	До 3-х дней	
	4-5 дней	
	Более 5-ти дней	
	Скудные	
	Умеренные	
	Обильные	
	Болезненные	
	Безболезненные	
Длительность менструального цикла	21-24 дня	
	25-31 день	
	32-35 дней	
	Овуляторные кровотечения	
	Ановуляторные кровотечения	
Перенесенные гинекологические заболевания	Сальпингит и оофорит	
	Воспалительные заболевания влагалища и вульвы	
	Эндометриоз	
	Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы и широкой связки матки	
	Полип женских половых органов	
	Эрозия и эктропион шейки матки	
	Дисплазия шейки матки	
	Другие невоспалительные болезни шейки матки	
	Женское бесплодие	

	Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации Обильные, частые и нерегулярные менструации	
	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом	
	Лейомиома матки	
	Доброкачественное новообразование яичника	
Структура сопутствующей соматической патологии	Заболевания дыхательной системы	
	Заболевания пищеварительной системы	
	Заболевания мочевыделительной системы	
	Заболевания сердечно-сосудистой системы	
	Заболевания нервной системы	
	Эндокринопатии	
	Анемия	
Содержание гомоцистеина	До 12 нед	
	20-22	
	30-32	
Содержание ХГЧ		
Содержание РАРР-А		
Содержание эстриола		
Содержание ТТГ		
Содержание Т4		
Опухоли органов малого таза, препятствующие рождению ребенка (О34.1)		

Неполноценный рубец на матке после оперативных вмешательств (О34.2)		
Резко выраженное варикозное расширение вен в области влагалища и вульвы (О22.1).		
Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся консервативной терапии (беспорядочные схватки, гипотоническая дисфункция матки, нерегулярные схватки, слабые схватки) (О62.2).		
Ягодичное предлежание относительно крупного плода (О32.2).		
Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (О63.3).		
Отслойка нормально или низко расположенной плаценты (О45.8)		
Затянувшийся первый период родов (О63)		
Роды, осложнившиеся изменениями частоты сердечных сокращений плода (О68.0)		
Роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость (О68.1)		
Роды, осложнившиеся появлением других признаков стресса плода (О68.8)		
Разрыв промежности первой степени в процессе родоразрешения (О70.0)		
Другие кровотечения в раннем послеродовом периоде (О72.1) гипотоническое		
Инфекция хирургической акушерской раны (О86.0)		
Преждевременные роды самопроизвольные (спонтанные) О60.0		

Масса новорожденных	34-36 нед	
	37-40 нед	
	41-42 нед	
Баллы по Апгар	При рождении	
	Через 5 мин	
Плацента	Инфаркт плаценты	
	Полнокровие ворсин	
	Выпадение фибрина	
	Кровоизлияния в строму ворсин	
	Фиброз стромы ворсин	
	Эндоваскулит	
	Эмбриональных	
	Склерозированных	
	Диссоциированное развитие плаценты	
	Очаговая инфильтрация оболочек	
	Нормальное строение плаценты	
Расхождение швов промежности (O90.1)		
Гематома акушерской хирургической раны (O90.2)		
Послеродовый эндометрит (O85 )		
Плацентарный полип (O90.8)		
Геморрой в послеродовом периоде (O87.2)		
Трещина соска, связанная с деторождением (O92.1)		
Не было осложнений		
Среднемозговая артерия плода (СМА)	22 нед	
	32 нед	
Артерия пуповины 1 (АП1)	22 нед	
	32 нед	
Артерия пуповины 2 (АП2)	22 нед	

	32 нед	
Маточная артерия левая (МАЛ)	22 нед	
	32 нед	
Маточная артерия правая (МАП)	22 нед	
	32 нед	



**Протокол динамического ультразвукового исследования  
во II триместре беременности.**

**Ф.И.О.:** , г.р.

**Дата исследования:** г.

**Первый день последней менструации:** г.

**Срок беременности — нед.**

**По данным динамического УЗИ плода от нед.**

Имеется один живой плод в тазовом предлежании.

Бипариентальный размер головы мм – нед.. Окружность головы мм – нед.

Окружность живота мм – нед.

Длина бедренной кости: левой мм – нед, правой мм – нед.

Длина плечевой кости: левой мм – нед, правой мм – нед.

Размеры плода соответствуют нед.

Предполагаемая масса плода г.

Сердцебиение ритмичное. Частота сердцебиения – уд\мин. (норма).

**ПЛАЦЕНТА, ПУПОВИНА, ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ:**

Плацента расположена по задней левой боковой стенке матки.

Нижний край плаценты на достаточном расстоянии от края внутреннего зева.

Толщина плаценты нормальная. Структура плаценты не изменена.

Место прикрепления пуповины к плаценте: не изменено.

Кол-во околоплодных вод: ВВС — мм (норма).

Пуповина имеет 3 сосуда.

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ:** не обнаружено.

**ШЕЙКА МАТКИ:** Длина шейки матки – мм (норма). Цервикальный канал, область внутреннего зева – без особенностей.

**СТЕНКИ МАТКИ:** нормотонус.

**ОБЛАСТЬ ПРИДАТКОВ:** б/о.

**ВИЗУАЛИЗАЦИЯ:** затруднена за счет особенностей звукопроводимости тканей, утолщения передней брюшной стенки, неудобного положения плода.

При прицельной оценке анатомических структур грубых ВПРП и значимых УЗМХА не выявлено.

Заключение: Фетометрия соответствует нед.

Рекомендовано: УЗИ плода через 2 нед (УЗ скрининг II триместра).

Врач:

**Протокол доплерэхокардиографического исследования плода.**

Ф.И.О.: , г.р.

Дата исследования: г.

Первый день последней менструации: г.

Срок беременности — нед.

Имеется один живой плод в тазовом предлежании.

Положение сердца в грудной клетке – не изменено.

Размеры сердца – не изменены.

Ось сердца – не изменена.

Размеры и соотношение правого и левого желудочков, правого и левого предсердий – не изменены.

Эндокард, миокард, перикард – не изменены.

Межжелудочковая, межпредсердная перегородка – не изменены; овальное окно, клапан овального окна – не изменены.

Атриовентрикулярные клапаны – не изменены.

4-х камерный срез сердца - не изменен.

Срез через 3 сосуда, трахею и тимус – не изменен.

Срез через выходной тракт правого желудочка сердца – не изменен.

Срез через выходной тракт левого желудочка сердца - не изменен.

Срез через дугу аорты – не изменен.

Срез через артериальный проток – не изменен.

Сердцебиение ритмичное. Частота сердцебиения – уд\мин. (норма)

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ: б/о.

Заключение: Патологии сердца плода не выявлено.

Врач:

## Протокол скринингового ультразвукового исследования в III триместре беременности.

Ф.И.О.: г.р.

Дата исследования: г.

Первый день последней менструации: г.

Срок беременности — нед.

По данным динамического УЗИ плода от нед.

Имеется один живой плод в головном предлежании.

Бипариентальный размер головы мм – нед.      Окружность головы мм – нед.

Окружность живота мм – нед.

Длина бедренной кости: левой мм – нед,      правой мм – нед.

Длина плечевой кости: левой мм - нед,      правой мм – нед.

Размеры плода соответствуют нед.

Предполагаемая масса плода гр.

### АНАТОМИЯ ПЛОДА:

Боковые желудочки мозга — мм, не изменены. Сосудистые сплетения боковых желудочков мозга - не изменены.

Сильвиева борозда – не изменена.

Большая цистерна – не изменена.      Мозжечок - норма.

Лицевые структуры: профиль – не изменен.

Длина носовых костей – мм - норма.      Носогубный треугольник – не изменен.

Глазницы – не изменены.

Позвоночник — не изменен.

Легкие - не изменены.

4-х камерный срез сердца - не изменен.

Срез через 3 сосуда и трахею – не изменен.

Срезы через выходные тракты правого и левого желудочков сердца не изменены.

Желудок – не изменен.

Кишечник – не изменен.

Желчный пузырь – не изменен.

Мочевой пузырь и почки - не изменены.

Верхние конечности - не изменены.

Нижние конечности – не изменены.

Место прикрепления пуповины к передней брюшной стенке – не изменено.

Сердцебиение ритмичное. Частота сердцебиения – уд\мин. (норма)

### ПЛАЦЕНТА, ПУПОВИНА, ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ:

Плацента расположена по передней стенке матки.

Толщина плаценты: нормальная. Структура плаценты не изменена. Степень зрелости плаценты – (норма).

Нижний край плаценты на достаточном расстоянии от края внутреннего зева.

Место прикрепления пуповины к плаценте: не изменено.

Кол-во околоплодных вод: нормальное, ВВС - мм (норма). ИАЖ - мм

Пуповина имеет 3 сосуда.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: не обнаружено.

ШЕЙКА МАТКИ: длина шейки матки мм (норма). Цервикальный канал, область внутреннего зева – без особенностей.

СТЕНКИ МАТКИ: нормотонус. Плацентарная ткань и сосуды пуповины в области внутреннего зева не визуализируются.

ОБЛАСТЬ ПРИДАТКОВ: б/о.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ: затруднена за счет утолщения передней брюшной стенки, особенностей звукопроводимости тканей, неудобного положения плода.

ИР в артерии пуповины – 0, (норма).

ИР в левой маточной артерии – 0, (норма).

ИР в правой маточной артерии —0, (норма).

Нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока не выявлено.

Заключение: Фетометрия соответствует нед. ЗВРП I степени, асимметричный тип.

Рекомендовано: Консультация акушера- гинеколога; УЗИ плода, доплерометрия МППК, трансвагинальная цервикометрия через 2 нед; КТГ в динамике.

Врач:

Тел.: 73-77-42  
**КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ГУЗ «УОКБ»**  
**Протокол ультразвукового исследования плода**

Ф.И.О. Якунина А А

Факт	Дата	Период беременности	Ожидаемый срок беременности на момент исследования
Последняя менструация	16.06.2018		35-36
Первая явка в ЖК	08.08.2018		
I-ое шевеление	09.10.2018		39-40
УЗИ	12.09.2018	12,4	35-36
	26.10.2018	18-20	34-36
	25.01.2019	30-31	33-34
	30.01.2019	31-32	34-35

Показания к УЗИ динамическое

Общие данные:

В полости матки визуализируется один плод в головном предлежании  
 Сердцебиение плода – ритмичное  
 Преимущественная локализация плаценты - в дне матки, по левой боковой, задней стенке матки  
 Структура плаценты – без особенностей  
 Количество околоплодных вод – нормальное ВВС – 66 мм

**Фетометрические показатели**

Показатель	Размер (мм)	Соответствие сроку беременности (нед.)
Бипариетальный размер	83	33-34
Лобно-затылочный размер	103	32-33
Окружность головы	298	33-34
Окружность живота	284	32-33
Длина бедренной кости	66	34
Длина плечевой кости	57	33-34

Предполагаемый вес плода 2138 грамм.

Допплерография маточно-плодово-плацентарного комплекса  
 ПИ в артериях пуповины - 1,38 (выше нормы)  
 ПИ в маточных артериях:  
 справа - 0,61 (норма)  
 слева - 0,58 (норма)

Заключение: Фетометрия соответствует 32-34 недель беременности. Поздний СЗРП I – II степени, асимметричный тип. Нарушение плодово-плацентарного кровотока I степени.

Дата: 20.02.2019 г.

Ф.И.О. врача, подпись Коношенко Ю Ю

м/с Остудина И.Н.



*(Handwritten signature)*

78

КОНСУЛЬТАТИВНО - ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ «ГУЗ УОКБ»

Перинатальный центр

Тел.: 73-77-42

Протокол ультразвукового исследования плода

Ф.И.О. Худякова Е.Ю.

Факт	Дата	Срок беременности	Ожидаемый срок беременности на момент исследования
Последняя менструация	29.03.2018		34,6
Первая явка в ж/к	08.06.2018	10	34-35
I-се шевеление	25.07.2018		36-37
УЗИ	25.06.2018	13-14	35-36
	27.08.2018	20-21	33-34
	14.11.2018	28-31	30-33

Показания к УЗИ динамическое

Общие данные:

В полости матки визуализируется один плод в головном предлежании

Сердцебиение плода – ритмичное

Преимущественная локализация плаценты - в дне; по правой боковой, задней стенке матки

Структура плаценты – без особенностей

Количество околоплодных вод – маловодие ВВС 28мм

**Фетометрические показатели**

Показатель	Размер (мм)	Соответствие сроку беременности (нед.)
Бипариетальный размер	76	30-31
Лобно-затылочный размер	98	30-31
Окружность головы	282	31
Окружность живота	264	30-31
Длина бедренной кости	58	30-31
Длина плечевой кости	51	30-31

Предполагаемый вес плода 1619 грамм.

Визуализация: значительно затруднена ( в связи с утолщением передней брюшной стенки, особенностью звукопроводимости тканей, маловодием, неудобным положением плода )

Допплерография маточно-плодово-плацентарного комплекса

ПИ в артериях пуповины – в динамике - без конечно - диастолического компонента

ПИ в маточных артериях:

справа – 0,78 (норма)

слева - 1,53(выше нормы)

Средний показатель ПИ в маточных артериях 1,15 (выше нормы)

ПИ в средней мозговой артерии 1,21

ПССК в СМА 62,01см/сек. (норма)

Измерения КСК в венозном протоке не предоставляется возможным в связи с неудобным положением плода

На момент проведения исследования отмечается однократное обвитие пуповиной вокруг шеи плода (изменчивый показатель)

Заключение: Фетометрия соответствует 30-31 недель беременности СЗРП II степени, симметричный тип. Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока 3А степени Маловодие.

Дата: 28.11.2018 г.

Ф.И.О. врача, подпись Коношенко Ю.Ю.



28



Тел.: 73-77-42

**КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ГУЗ «УОКБ»**  
**Протокол ультразвукового исследования плода**

Ф.И.О. Илюйкина О. В.

Консультативно-диагностическое отделение

Факт	Дата	Срок беременности	Ожидаемый срок беременности на момент исследования
Последняя менструация	26.01.2018		32-33
Первая явка в ж/к	22.03.2018	8	32-33
1-ое шевеление	22.03.2018		40-41
УЗИ	03.05.2018	14-15	32-33
	14.06.2018	19-21	31-33
	28.08.2018	28-30	29-31

Показания к УЗИ динамическое

Общие данные:

В полости матки визуализируется один плод в головном предлежании  
 Сердцебиение плода – ритмичное  
 Преимущественная локализация плаценты - по передней стенке матки  
 Структура плаценты – неоднородная по ЭХО-структуре, с признаками преждевременной кальцификации  
 Количество околоплодных вод – выраженное маловодие

**Фетометрические показатели**

Показатель	Размер (мм)	Соответствие сроку беременности (нед.)
Бипариетальный размер	72,5	29-30
Лобно-затылочный размер	94,5	28-29
Окружность головы	265	28-29
Окружность живота	233	27-28
Длина бедренной кости	59,5	31-32
Длина плечевой кости	52	30-31

Предполагаемый вес плода 1272±186 грамм.

Допплерография маточно-плодово-плацентарного кровотока:

ПИ в артериях пуповины – 1,26 (на уровне 90-го перцентиля)

ПИ в маточных артериях:

в правой – 1,09 (норма)

в левой – 1,25 (выше 90-го перцентиля)

Среднее значение ПИ в маточных артериях – 1,17 (на уровне 90-го перцентиля)

Нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока не выявлено

Визуализация крайне затруднена (в связи с утолщением передней брюшной стенки, особенностью звукопроводимости тканей)

Провести достоверную оценку анатомических структур не представляется возможным

Заключение: Фетометрия соответствует 27-32 недель беременности. Ранний СЗРП II – III степени, асимметричный тип. Выявленное маловодие.

Дата: 07.09.2018 г.

Ф.И.О. врача, подпись Касьмова Д.Р.

