

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НАЗАРОВА Алла Олеговна

УГРОЖАЮЩИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ:
НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

МАЛЬШКИНА Анна Ивановна

Иваново, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1. Организация и объем исследования.....	52
2.2. Методы исследования.....	57
2.3. Статистическая обработка данных.....	69
Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РО- ДОВ И СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПО РЕЗУЛЬТА- ТАМ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	71
3.1. Факторы риска угрожающих преждевременных родов.....	71
3.2. Факторы риска спонтанных преждевременных родов.....	79
3.3. Калькулятор риска спонтанных преждевременных родов при сроке бе- ременности до 12 недель для мобильных устройств на базе Android.....	86
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН.....	90
4.1. Характеристика возрастного состава, социального статуса, соматическо- го и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин.....	90
4.2. Характеристика течения беременности в группах наблюдений.....	104
4.3. Характеристика исходов беременности и состояния детей в раннем не- онатальном периоде у обследованных женщин.....	118
4.4. Факторы риска преждевременных родов у обследованных женщин.....	123
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПА- ТО-АДРЕНАЛОВОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ЖЕН- ЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ.....	130
5.1. Вариабельность сердечного ритма.....	130
5.2. Вызванные кожные потенциалы.....	133

5.3. Показатели температуры кожи.....	138
5.4. Продукция катехоламинов и адренореактивность тромбоцитов.....	141
Глава 6. СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ.....	147
Глава 7. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕ- ВРЕМЕННЫХ РОДАХ.....	177
Глава 8. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ГЕМОСТАЗОМ И СОСТОЯНИЕМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, ПРИ УГРО- ЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ.....	195
Глава 9. ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ ПРИ УГ- РОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ.....	215
Глава 10. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ.....	225
10.1 Патоморфология плацент женщин при беременности, осложнившейся угрозой преждевременных родов и закончившейся своевременными и преж- девременными родами.....	225
10.2. Сравнительная характеристика патоморфологических особенностей плацент женщин при преждевременных родах в сроках 22-33 и 34-36 недель гестации.....	239
10.3. Иммуногистохимические особенности плацент женщин при беремен- ности, осложнившейся угрозой преждевременных родов и закончившейся преждевременными родами и родами в срок.....	246
10.4. Особенности ультраструктурной перестройки в плацентах женщин при неосложненном течении беременности и при угрожающих преждевремен- ных родах с исходом в преждевременные и своевременные роды.....	254
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	263
ВЫВОДЫ.....	316

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	319
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	322
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	324

ВВЕДЕНИЕ

Проблема преждевременных родов находится в центре внимания врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и организаторов здравоохранения. Это обусловлено тем, что в структуре перинатальной смертности и заболеваемости недоношенные новорожденные составляют до 70-75%, а в структуре неонатальной смертности - более 55% [1, 96]. Несмотря на существующий арсенал лекарственных средств, направленных на пролонгирование беременности, частота ПР в разных странах составляет от 5 до 18% [495, 497]. Особое медико-социальное значение имеют экстремально ранние и ранние ПР, при которых наблюдаются наихудшие перинатальные исходы [4, 140, 161].

По данным ВОЗ, из 65 стран с надежными статистическими данными во всех, кроме трех, на протяжении последних 20 лет наблюдался рост показателей ПР [495].

Причины ПР разнообразны. Выделяют спонтанные ПР, составляющие 70-80% от всех ПР. Основными причинами возникновения СПР являются регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40–50%) и излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25–40%) [108]. ВОЗ предложено использование клинической классификации ПР, согласно которой они подразделяются на угрожающие, начавшиеся и активные [495]. По нашему мнению, именно угрожающие ПР должны быть в фокусе внимания научного исследования, так как в этом случае имеется больше терапевтических возможностей в плане проведения токолитической терапии и профилактики РДС плода.

Несмотря на многочисленные исследования, применение новых технологий и лекарственных препаратов, лечение угрожающих ПР остается недостаточно эффективным [142]. Актуальной является разработка методических подходов к первичной и вторичной профилактике данного акушерского синдрома [14, 64, 102]. Для проведения профилактических мероприятий обязательным условием является формирование группы риска беременных на возникновение УПР и ПР. При ана-

лизе факторов риска следует обращать внимание, прежде всего, на те, которые являются «управляемыми» и могут быть скорректированы на этапе прегравидарной подготовки или в ранние сроки беременности [23, 56, 59, 120, 156].

Угрожающие ПР являются частой причиной госпитализации беременных женщин. Выявление женщин с «ложными» схватками, у которых произойдут ПР, является сложной диагностической задачей [297, 341]. В связи с этим, необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления новых звеньев патогенеза и разработки новых диагностических и прогностических методов УПР и ПР.

В основе СПР лежит повышение биоэлектрической и, как следствие, сократительной активности матки. Определение нормативных показателей биоэлектрической активности матки и разработка диагностических и прогностических критериев при УПР и СПР отвечает запросу практического акушерства. В литературе имеются публикации, посвященные этой проблеме, но достаточно четких критериев диагностики до настоящего времени не предложено.

Важно понимать, какие механизмы могут приводить к индукции ПР. По нашему мнению, к числу таких малоизученных механизмов можно отнести изменения процессов вегетативной регуляции, функционального состояния симпатoadреналовой системы, продукции некоторых газотрансмиттеров (оксид азота и сероводород).

С учетом имеющихся сведений о ведущей роли инфекции в патогенезе ПР [112, 403], важным является продолжение исследований патоморфологических и патохимических изменений в плаценте при УПР с учетом исхода беременности и срока произошедших ПР [85, 93, 153].

Сочетание изменений состояния вегетативной регуляции, продукции газотрансмиттеров и инфекционно-воспалительных процессов в плаценте позволяет предположить возможность вовлечения в патогенез УПР системы гемостаза [36, 92, 360]. Поиск гемостазиологических диагностических критериев важен в связи с

доступностью их использования в акушерских стационарах второго и третьего уровня.

Можно предположить, что одним из факторов возникновения УПР являются генетические особенности беременной. Роль генетических факторов в отношении ПР описана в литературе, но полученные данные противоречивы [212, 417, 475]. Вероятно, в качестве генов-кандидатов необходимо исследовать особенности полиморфизма генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки [29, 100], которые при УПР не изучались.

Степень разработанности темы

Наибольшую клиническую значимость в проблеме угрожающих преждевременных родов имеют следующие аспекты: наличие значительных пробелов в понимании их патогенеза, низкая точность и недостаточная объективность методов прогнозирования и диагностики. Следствием этого является недостаточная эффективность фармакологического контроля этого патологического состояния.

Большое значение имеет прогнозирование угрожающих преждевременных родов и их исходов в связи с необходимостью обеспечения правильной маршрутизации и своевременной медицинской эвакуации беременных [82]. В литературе не описаны факторы риска угрожающих преждевременных родов. Сведения о факторах риска преждевременных родов во многом противоречивы [33, 336, 348, 410, 414] и демонстрируют высокую зависимость от социально-экономических, географических, этнических и других причин [48, 95, 125, 227, 413].

Согласно современным представлениям, значительную роль в патогенезе играет системная воспалительная реакция и локальные воспалительные изменения в плаценте и околоплодных оболочках [142]. Активно изучаются иммунологические механизмы, изменяющиеся при преждевременных родах [55, 71, 87, 147]. Вместе с тем, остаются неясными пути реализации клеточных и молекулярных иммуно-воспалительных нарушений в инициации преждевременной родовой деятельности. Понимание этих механизмов необходимо для правильной оценки

эффективности токолитических препаратов и направления изыскания новых лекарств. На сегодняшний день токолитические средства обладают примерно одинаковой и недостаточной эффективностью [6, 106, 141, 269, 284, 380].

Одним из важных механизмов развития УПР может быть изменение функционального состояния вегетативной и симпато-адреналовой систем [127]. Об этом, в частности, свидетельствует клиническая эффективность β_2 -адреномиметиков [1]. Однако, результаты комплексной оценки состояния вегетативной и симпато-адреналовой систем в доступной нам литературе отсутствуют.

В условиях системного воспалительного ответа можно ожидать изменения в системе гемостаза.

В последние годы большое внимание уделяется новому классу регуляторных веществ – газотрансмиттерам. К моменту начала нашего исследования в литературе отсутствовали данные об изменении продукции оксида азота и сероводорода, их диагностической и прогностической значимости. В настоящее время имеются отдельные публикации об особенностях продукции оксида азота [442, 453]. Данные о сероводороде носят экспериментальный характер [312].

В последние годы активно изучается роль генов в патогенезе различных заболеваний, в том числе и преждевременных родов. Большой интерес представляют семейства генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки. Можно предполагать наличие генетической предрасположенности к реализации риска ПР вследствие системной иммуно-воспалительной реакции. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы и ярко демонстрируют зависимость от географических и этнических факторов.

Перспективным методом оценки сократительной активности матки является определение ее биоэлектрической активности методом электрогистерографии. Ряд исследователей предполагают наличие у этого метода определенной диагностической значимости, по мнению других авторов, данный метод не информативен [398, 488].

Основными методами объективной диагностики являются: ультразвуковая цервикометрия и определение фосфорилированной формы протеин-1 связанного инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1) или плацентарного альфамикроглобулина-1 (ПАМГ-1) в цервикальной слизи [108]. С учетом того, что беременные с ПР нередко имеют низкий уровень удовлетворенности качеством медицинской помощи, актуальной задачей является разработка дополнительных инструментальных и лабораторных методов диагностики и прогнозирования.

Цель научного исследования - разработка интегративной патогенетической модели угрожающих преждевременных родов и создание на ее основе новых способов их диагностики и прогнозирования спонтанных преждевременных родов для улучшения акушерских и перинатальных исходов.

Задачи научного исследования

1. Выявить наиболее значимые факторы риска угрожающих преждевременных родов и спонтанных преждевременных родов в современных условиях.
2. Оценить особенности функционирования вегетативной нервной и симпатoadреналовой систем у беременных с угрожающими преждевременными родами.
3. Дать характеристику биоэлектрической активности матки и ее взаимосвязи с исходом беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами.
4. Установить особенности гемостаза и их взаимосвязь с исходом беременности у беременных с угрожающими преждевременными родами.
5. Определить особенности полиморфизма генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, и установить их взаимосвязь с исходом беременности у пациенток с угрожающими преждевременными родами.
6. Выявить изменения продукции отдельных газотрансмиттеров (оксид азота, сероводород) и в зависимости от исхода беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами.
7. Определить патоморфологические, иммуногистохимические и ультраструктурные параметры плацентарной недостаточности при различных исходах беремен-

ности, осложненной угрожающими преждевременными родами, в том числе, в зависимости от срока гестации, при котором произошли преждевременные роды.

8. Разработать новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования их исходов.

Научная новизна исследования

Впервые по данным клинико-эпидемиологического исследования установлены факторы риска УПР, определяемые в ранние сроки беременности, наиболее значимыми из которых являются: многоплодная беременность (ОШ 6,70), беременность в результате ЭКО (ОШ 5,74), УПР в анамнезе (ОШ 5,47), лейомиома матки (ОШ 4,51), ПР в анамнезе (ОШ 2,97).

Уточнены и ранжированы факторы риска СПР, определяемые в ранние сроки беременности, которые преимущественно совпадают с факторами риска УПР. Дополнительными факторами риска СПР являются: рождение беременной женщины недоношенной, табакокурение, отсутствие контрацепции.

На основании изучения факторов риска разработана новая прогностическая модель СПР, которая позволяет прогнозировать их возникновение при сроке беременности менее 12 недель. На основании этой модели разработан калькулятор риска СПР для расчета индивидуального показателя риска у беременной (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2020661435).

Установлено, что вагинит в I триместре, тревожный тип гестационной доминанты, статус безработной у женщины, незарегистрированный брак, применение ВМС до беременности, среднее образование, неудовлетворительные бытовые условия семьи, вибрация на рабочем месте, варикозная болезнь, отсутствие контрацепции до беременности являются факторами риска СПР у женщин со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии, госпитализированных в акушерский стационар с диагнозом УПР.

Впервые показано, что у женщин с УПР наблюдается повышение темпера-

туры кожи передней брюшной стенки, снижение продукции норадреналина и адреналина, уменьшение мощности спектра при изучении variability ритма сердца, изменения вызванных кожных симпатических потенциалов, которые в совокупности свидетельствуют об уменьшении вегетативных симпатических и симпатико-адреналовых влияний, в том числе тормозящих возбудимость и сократимость миомерия.

Впервые определена диагностическая и прогностическая значимость показателей, характеризующих функциональную активность вегетативных симпатических и симпатико-адреналовых механизмов при УПР: температуры кожи передней брюшной стенки (патент № 2374984) и концентрации норадреналина (патент № 2630461).

Установлена зависимость эффективности токолитической терапии и исхода беременности при УПР от первоначальных значений амплитудных и спектральных характеристик ЭГГ и их динамики в течение 2 часов терапии. Доказано, что при исходно более низких показателях ЭГГ и их увеличении в течение 2 часов вероятность возникновения СПР, в том числе первых 48 часов от начала терапии, возрастает.

Показана зависимость эффективности токолитической терапии у беременных с УПР от функционального состояния системы гемостаза: повышение прокоагулянтной активности ассоциировано с неэффективностью терапии и развитием СПР в течение 48 часов от ее начала.

Впервые определена прогностическая значимость показателя резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC) в отношении возникновения СПР при УПР (патент № 2630573).

Впервые установлена ассоциация УПР с особенностями полиморфизмов генов, контролирующих функцию сосудистой стенки и системы гемостаза: аллелей *F13A1* 103G, *PAI-1* (-675)4G, *AGT* 704C и *AGT* 521T и генотипа *CYP11B2* (-344)C/T.

Впервые изучена продукция некоторых газотрансмиттеров (оксид азота и сероводород) при УПР. Установлено усиление продукции оксида азота и угнетение продукции сероводорода.

Впервые определены диагностическая (патент № 2267133) и прогностическая (патент № 2272574) значимость концентрации конечных продуктов оксида азота при УПР. Установлено, что развитие СПР при УПР в течение первых 48 часов от начала токолитической терапии ассоциировано с более выраженным снижением продукции сероводорода.

Впервые установлено, что морфофункциональными критериями хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у женщин с УПР и исходом в ПР являются двукратное снижение индекса экспрессии аннексина V и eNOS в сочетании с материнскими сосудистыми поражениями, фетальной мальперфузией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона.

Впервые показано, что сочетание компенсаторных процессов в структурах ворсинчатого хориона с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS у женщин с УПР и исходом в СР обеспечивают адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности.

Впервые на основании результатов комплексного морфологического исследования доказано, что хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудисто - стромального компонента ворсинчатого хориона, гиповаскуляризация ворсин с минимальным индексом экспрессии VEGF-A и аннексина V, а также деструкция структур апикальной поверхности синцитиотрофобласта ворсин составляют структурную основу хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации.

Доказано, что развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности определяют материнские

и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии в сочетании с низкой экспрессией VEGF-A и eNOS.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Существенно дополнены и расширены фундаментальные представления о патогенезе УПР и СПР:

- установлена роль патоморфологических изменений в плаценте в развитии УПР и СПР;

- выявлены особенности функционального состояния системы гемостаза при УПР;

- установлена ассоциация снижения активности симпато-адреналовой системы, продукции сероводорода, усиления продукции оксида азота и увеличения биоэлектрической активности матки.

Акушерско-гинекологической практике предложены:

- система прогнозирования УПР и СПР, в том числе с использованием программы для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель» (свидетельство о государственной регистрации № 2020661435 от 23.09.2020);

- новые способы диагностики УПР (патенты на изобретения № 2267133 от 27.12.2005 «Способ диагностики угрозы преждевременных родов», № 2374984 от 10.12.2009 «Способ диагностики угрозы прерывания беременности», № 2630461 от 08.09.2017 «Способ диагностики угрожающих преждевременных родов»);

- новые способы прогнозирования исхода УПР (патенты на изобретения № 2272574 от 27.03.2006 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах», № 2630573 от 11.09.2017 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах»);

- стандартизированная методика оценки биоэлектрической активности мат-

ки методом наружной многоканальной компьютерной электрогистерографии с использованием разработанных устройств для фиксации электрических датчиков на поверхности передней брюшной стенки (патенты на полезную модель № 77146 от 20.10.2008. «Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин во втором триместре беременности», № 77147 от 20.10.2008. «Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин с доношенной беременностью»).

Разработаны алгоритмы диагностики УПР и прогнозирования СПР.

Методология и методы исследования

Методология исследования базировалась на принципах медицины, основанной на доказательствах. Для выявления факторов риска УПР и СПР проведено продольное клинико-эпидемиологическое исследование, включающее 1417 беременных женщин Ивановской области в сроке беременности до 12 недель. Для изучения новых механизмов УПР и разработки способов диагностики и прогнозирования проведено сравнительное когортное исследование, в которое было включено в соответствии с критериями включения и невключения 627 беременных женщин в сроках гестации от 22⁰ до 37⁰ недель (385 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР и 242 женщины с неосложненным течением беременности, которая закончилась своевременными родами).

Медицинская помощь беременным оказывалась в соответствии с действующим порядком оказания акушерско-гинекологической помощи и клиническими рекомендациями. Для решения поставленных в данной работе цели и задач мы использовали комплексный подход, который включал в себя анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования. Все исследования проводились с использованием сертифицированного, зарегистрированного в установленном порядке и поверенного оборудования.

Положения, выносимые на защиту

Выявляемая в ранние сроки беременности совокупность медико-социальных факторов риска позволяет формировать группу риска женщин на возникновение УПР и СПР, а также осуществлять индивидуальное прогнозирование риска СПР.

Пусковым механизмом УПР и реализации их в ПР являются воспалительные и сосудистые изменения в плаценте на фоне активации гемостаза, усиления продукции оксида азота, снижения концентрации сероводорода и уменьшения тормозящих влияний симпато-адреналовой системы на сократительную активность матки.

Разработанные дополнительные инструментальные и лабораторные способы повышают точность диагностики УПР и прогнозирования СПР.

Внедрение результатов в практику

Разработанная программа для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель» внедрена в работу женской консультации № 1 ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Программа доступна для свободного скачивания в магазине приложений Google Play.

В акушерской клинике ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России прошли предрегистрационные испытания новые способы диагностики УПР (определение показателей продукции оксида азота, средней температуры кожи передней брюшной стенки, концентрации норадреналина в плазме крови) и прогнозирования исхода беременности при УПР (определение показателей продукции оксида азота и резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С).

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА

Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации использованы при подготовке учебного пособия «Преждевременные роды» для подготовки обучающихся по образовательным программам высшего образования – программам ординатуры по специальности «Акушерство и гинекология», код специальности 31.08.01 (Иваново, 2021).

Степень достоверности полученных данных

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается проработкой литературных источников, достаточным объемом клинических наблюдений, использованием современных методов статистической обработки данных.

Личное участие автора

Автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования. Планирование работы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились совместно с научным консультантом доктором медицинских наук, профессором А.И.Малышкиной. Автором осуществлен отбор пациенток в группы, их клиническое обследование с последующим наблюдением за течением беременности, родов, послеродового периода и состоянием новорожденных с оформлением разработанных индивидуальных клинических карт наблюдения и информированного добровольного согласия для каждой пациентки. Лично автором проведен анализ медицинской документации. Осуществлены забор биологического материала (венозная кровь и плацента). Автор лично осуществлял ведение пациенток, отобранных в группы наблюдения. Выполнен анализ современной литературы, статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов. Предоставление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов осуществлялись лично автором и в соавторстве.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы доложены на VI, X, XIV, XV, XVII, XVIII, XIX, XX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2004, 2009, 2013, 2014, 2016, 2017, 2018, 2019); Республиканской научной конференции «Иммунология репродукции» (Иваново, 2005); научной конференции «Молодая наука – развитию Ивановской области (Иваново, 2005); Республиканской научно-практической конференции «Кардиологические проблемы в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Иваново, 2006); научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 75-летию со дня рождения основателя института В.Н. Городкова «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Иваново, 2007); IV съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2008); межрегиональной научно-практической конференции «Молодая семья: здоровье и репродукция, медико-социально-правовая поддержка» (Ярославль; Иваново, 2009); III региональном научном форуме «Мать и дитя» (Саратов, 2009); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы, медицинские и организационные технологии, межведомственная поддержка охраны репродуктивного здоровья населения» (Владимир; Иваново, 2009); научно-практической конференции Центрального федерального округа Российской Федерации с международным участием «Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник» (Тверь, 2009); VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2013); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2014); III, V межрегиональных научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами» (Иваново, 2015, 2017); IX междисциплинарной всероссийской конференции с ме-

ждународным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2016); IX региональном научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2017); международных научных конференциях «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2017, 2019); X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Геленджик, 2017); XXIII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); XI региональном научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2018); межрегиональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы нормативно-правового регулирования в системе здравоохранения на современном этапе» (Иваново, 2018); научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Четвертые Городковские чтения» (Иваново, 2019); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с X (юбилейной) Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020); IV Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2020); XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 74 печатные работы, в том числе 24 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 386 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 8 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы,

включающий 501 источник, в том числе 167 отечественных и 334 иностранных. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 90 рисунками. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации».

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблема преждевременных родов (ПР) постоянно находится в центре внимания акушеров и педиатров [1]. Это обусловлено тем, что в структуре перинатальной смертности и заболеваемости недоношенные новорожденные составляют до 85%, а в структуре неонатальной смертности - более 55%. Несмотря на существующий арсенал лекарственных средств, направленных на пролонгирование беременности, частота ПР в разных странах составляет от 5 до 18% [495, 497].

По данным ВОЗ из 65 стран с надежными данными во всех, кроме трех, на протяжении последних 20 лет наблюдался рост показателей ПР [495].

Знание факторов риска тех или иных заболеваний является важным условием разработки профилактических стратегий на популяционном уровне и может обеспечить персонифицированный подход к профилактике и лечению у конкретного пациента.

Вместе с тем, в доступной нам литературе мы не встретили сведений о ФР УПР. Это состояние предшествует ПР и является более управляемым. Поэтому знание ФР УПР может позволить осуществлять профилактику ПР, более точно решать вопросы маршрутизации беременных.

На сегодняшний день факторы риска ПР подробно описаны в многочисленных клинических рекомендациях и руководствах, в том числе, и российских. Так, в клинических рекомендациях «Преждевременные роды» 2014 года в перечень было включено 23 фактора риска [107]. В действующих клинических рекомендациях в качестве ФР ПР указаны: «индуцированные ПР в анамнезе у пациентки, аборт в анамнезе у пациентки, ПР у матери пациентки, поздний репродуктивный возраст пациентки, патология шейки матки у пациентки, аномалии развития матки у пациентки, синдром внезапной детской смерти ранее рожденных детей у пациентки, данная беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), многоплодие в данной беременности, кровотечения на ранних сроках данной беременности, мочеполовые инфекции» [108].

Клиническое руководство клиники MAYO содержит информацию о 12 факторах [52], на информационном ресурсе Medscape их 7 [44], на сайте национального института здоровья США - 27 [134].

Определение факторов риска является весьма изучаемой проблемой. Так, в базе данных PubMed на начало 2021 года содержится более 8 тысяч статей, в которых упоминаются факторы риска ПР. Причем большое число статей опубликовано в последние 5 лет. Следует отметить, что многие исследования характеризуются несовершенным дизайном. Например, случай-контроль [103, 414] или «популяционное когортное исследование» на 127 женщинах [410]. Определенные сомнения вызывают работы, посвященные изучению ФР ПР на основании ретроспективного анализа клинико-анамнестических данных у беременных с ПР по сравнению с группой сравнения, которая формируется, как правило, путем исключения основных видов патологии, например, преэклампсии, тяжелой экстрагенитальной патологии и др. В таких исследованиях выделяются ФР ПР, характерные для II или III триместров беременности, что исключает возможность раннего прогнозирования ПР [33].

Большой интерес представляют исследования, в которых ФР ПР определяются по данным национальных регистров беременных и родильниц. Так, опубликованы результаты исследования, основанного на Регистре рождений в Грузии (GBR) 2018 года с зарегистрированными 50468 случаями родов [336]. Вместе с тем, следует отметить, что такие исследования обладают существенными ограничениями в связи с относительно малым числом регистрируемых параметров.

Следует отметить, что как правило, в рекомендациях и руководствах приводятся факторы риска всех видов ПР. Это означает, что часть этих факторов связана с другими видами патологии беременности (например, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсией и др.). Исследования, посвященные изучению факторов риска СПР, крайне малочисленны.

Вместе с тем, продолжение исследования факторов риска ПР является актуальной научной задачей, поскольку факторы риска могут варьировать в зависимости от социально-экономических и климато-географических условий, этнических и генетических особенностей [48, 95, 125, 413], изменения инфекционного пейзажа, доступности специализированной медицинской помощи и др.

Ярким примером изменчивости ФР ПР стало распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая с 2020 года стала новым ФР ПР [208, 349, 427, 437].

Согласно литературным данным, к факторам риска ПР относятся низкий социальный и экономический статус [173, 250, 433], неблагоприятные условия труда [421], включая воздействие высокой температуры [203], подростковый и старший (более 30 лет) возраст [177, 239, 374], курение [421], употребление наркотиков и других психоактивных веществ [449, 450]. Некоторые авторы отмечают в качестве ФР ПР употребление алкоголя [224].

В ряде работ было показано повышение риска СПР при более низком образовании матери [361, 381].

Выявлено увеличение риска ПР в зависимости от уровня антропогенного загрязнения атмосферного воздуха, прежде всего диоксидом серы [293] и твердыми частицами [379].

Значимыми ФР ПР являются преждевременные роды в анамнезе [421], увеличение паритета родов [239], короткий интервал между родами [443].

Ряд авторов указывает на такие ФР ПР как периодонтит [192, 385, 422], артериальная гипертензия [214, 333, 374], избыточная масса тела [214], сахарный диабет [218, 374], бесплодие в анамнезе [384, 429], искусственные аборты в анамнезе [336, 425]. Большой вклад вносят урогенитальные инфекционно-воспалительные заболевания [210, 438], а также инфицирование ВИЧ и вирусными гепатитами [438].

В отношении расовой принадлежности как самостоятельного ФР ПР данные литературы неоднозначны, так как с этим фактором связаны существенные различия социально-экономического положения отдельных стран и популяций в пределах одной страны [239, 247, 248, 368]. Важным ФР ПР является наступление беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе и при одноплодной беременности [429].

В литературе описано повышение риска ПР у пациенток с лейомиомой матки [31, 57, 373], причем увеличение риска сохраняется даже после миомэктомии [339].

Активно изучается влияние рациона питания на исходы беременности, в том числе ПР. Наиболее отчетливые данные получены в странах с низким уровнем социально-экономического развития [242, 350]. В странах со средним и высоким уровнем развития получаемые результаты не столь однозначны. Так, противовоспалительная диета (оцениваемая с помощью диетического воспалительного индекса) не была связана с риском ПР [379]. Показано, что преимущественно вегетарианская диета до беременности ведет к снижению риска ПР [294]. При анализе рациона питания во время беременности было установлено, что диета, богатая овощами и фруктами существенно снижает риск ПР, «орехово-рисовая» - умеренно снижает, а при потреблении большого количества крахмала и других углеводов риск ПР возрастает [363]. Установлено, что недостаточное употребление молочных продуктов, мяса, яиц может стать причиной ПР [197], а употребление йогурта [281] и морепродуктов значимо снижает риск ПР [245]. Установлено выраженное снижение риска ПР при употреблении молочных продуктов, обогащенных пробиотиками (*Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12) и *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG)) во второй половине беременности [481]. Выявлена зависимость изменения риска ПР от уровня употребления рыбы в зависимости от массы тела. Так, установлено, что увеличение рыбы в рационе у женщин с нормальной массой тела снижает риск ПР, а у беременных с ожирением – увели-

чивает [355]. Проведенный мета-анализ исследований показал, что здоровый рацион питания, характеризующийся высоким потреблением овощей, фруктов, цельнозерновых продуктов, нежирных молочных продуктов и нежирного мяса был связан с более низким риском преждевременных родов [352].

Доказана эффективность проведения специализированного консультирования беременных по вопросам рационального питания в отношении снижения частоты ПР [242].

Установлено повышение риска ПР при дефиците фолиевой кислоты [244, 357], йода [346, 354, 471], полиненасыщенных жирных кислот [277, 330, 375, 393], селена [353], витамина D₃ [15, 277, 345, 494]

Эти дефициты являются легко устранимыми путем применения витаминно-минеральных комплексов на прегравидарном этапе и во время беременности.

Было высказано предположение, что стресс матери как до, так и во время беременности влияет на рост плода и исходы родов. Однако, в литературе имеются противоречивые данные. По данным некоторых авторов, психоэмоциональные факторы играют важную роль в развитии УПР и ПР [21, 383]. Выявлено снижение показателей тревоги и депрессии у женщин с невынашиванием беременности после проведения психотерапии, в том числе при ПР [265]. Показано, что при наличии эпизодов семейного насилия со стороны мужа риск ПР значительно повышается [382].

Интересные данные получены при изучении эпигенетических изменений (метилирования ДНК) в системе «мать-плод» при ПР. Выявлено закономерное усиление этих процессов, связанное со стрессом матери, затрагивающее геном плода и способное оказывать долгосрочный эффект на здоровье ребенка [458].

По данным других авторов, отсутствуют значимые ассоциации осложнений беременности с биологической реакцией матери на стресс, оцененной на основании детального изучения продукции кортизола [401].

Многими авторами подчеркивается необходимость выявления факторов риска ПР с учетом их изменчивости и построение на этой основе систем прогнозирования ПР [30, 76, 81, 109, 110, 111].

Несмотря на большое число исследований, этиология и патогенез УПР и ПР, остаются неясными. Предполагается, что имеется связь гестационного срока с преобладающими причинными факторами. Так, инфекция (внутриматочная, нижних отделов полового тракта, системная) может быть основной причиной ранних ПР, а стресс, проявляющийся активацией материнской и плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы чаще ассоциируется с поздними [297]. Геморрагические нарушения в плаценте могут быть связаны как с ранними, так и поздними ПР. Патологическое перерастяжение матки обычно ассоциируется с поздними сроками гестации [271, 490].

Имеются данные, что в каждом четвертом случае ПР имеет место амниотическая инфекция, которая чаще всего протекает субклинически [111, 112, 145, 178, 251, 296, 434, 476, 492]. На основании этого, предложено проводить исследование клеточного и химического состава амниотической жидкости у беременных высокого риска преждевременных родов [88]. Такие экстрагенитальные инфекции, как малярия, пневмония, пиелонефрит, по литературным данным, также связаны со спонтанными ПР [178, 251, 435].

Механизм влияния инфекции на индукцию ПР до настоящего времени неизвестен. Существует мнение, что микроорганизмы связываются с рецепторами, такими как толл-подобные рецепторы (TLRs), в результате усиливается продукция хемокинов (IL-8 и С-компонент комплемента), цитокинов (например, IL-1b и ФНО- α), простагландинов, протеина, что приводит к активации биохимического механизмов индукции родов [128, 130, 170, 171, 178, 476].

В исследованиях с использованием комбинации культуральных и молекулярно-генетических методов было показано, что воспаление в амниотической полости, связанное со спонтанными ПР, может развиваться и в отсутствие микроор-

ганизмов, являясь асептическим вариантом внутриамниотического воспаления [405, 467, 472]. Показано, что состояние локального иммунного статуса женщин с ПР отличается относительным снижением экспрессии мРНК таких генов врожденного иммунитета, как IL-1B, TNF α , TLR4, GATA3 [43].

У ряд пациенток с угрожающими ПР, обнаруживаются дефекты децидуального гемостаза. При этом, тромбин, образовавшийся вследствие децидуального кровоизлияния, выполняет роль утеротоника и разрушает внеклеточный матрикс в хориоамниальных оболочках, способствуя их разрыву [171]. Примерно у 30% женщин с ПР имеются клинические признаки плацентарной недостаточности, вызванной нарушением кровотока в плаценте, с такой же частотой обнаруживается отсутствие физиологической трансформации мышечных сегментов спиральных артерий [279, 389, 392], что помимо плацентарной недостаточности ассоциируется с преэклампсией [175, 222, 463].

При ПР в базальной пластинке плаценты обнаруживаются признаки децидуального старения [435]. Можно предположить, что децидуальное старение является одним из механизмов развития ПР [435].

Клетки плода и плаценты несут как материнские, так и отцовские антигены [273, 435]. Для успешного протекания беременности необходимо развитие иммунологической толерантности [273, 400]. При хроническом хориоамнионите наблюдается инфильтрация хориоамниональных структур материнскими Т-лимфоцитами, что сопровождается апоптозом клеток трофобласта и напоминает синдром отторжения трансплантата [469]. Без сомнения, проблема нарушения иммунологической толерантности при беременности имеет связь с СПР и нуждается в продолжении исследований.

Практически важным является вопрос об участии прогестерона в патогенезе СПР [270, 435]. Прогестерон способен ингибировать апоптоз клеток децидуальной и хориоамниональной мембран, что защищает клетки от гибели и подавляет цитокин-индуцированную продукцию металлопротеиназ) [407]. Существует мне-

ние, что эффективность прогестерона в предупреждении ПР заключается не в устранении его дефицита, а в его фармакодинамических эффектах [435].

В последние годы активно изучается роль внеклеточной фетальной ДНК (cffDNA) [46, 388]. У беременных женщин cffDNA присутствует в плазме, ее концентрация возрастает по мере увеличения срока беременности [116]. Установлено, что при высокой концентрации cffDNA во втором триместре беременности повышается риск СПР [137, 306, 307, 356]. Имеются сведения о том, что плодовая ДНК является гипометилированной, может связываться с TLR-9, вызывая иммунно-воспалительный ответ и запускать механизм родов [462, 482]. В последнее время начато изучение патогенетической роли и прогностической значимости определения в крови беременных митохондриальной ДНК [20].

Перерастяжение матки может лежать в основе спонтанных ПР при многоплодной беременности и многоводии [435, 490], что отражает общефизиологический феномен сократительной реакции мышечных органов в ответ на растяжение [155].

В соответствии с действующими Клиническими рекомендациями [108] по клинической картине ПР классифицируют: угрожающие, начавшиеся и активные [495].

При УПР наблюдаются: менструальноподобные спастические боли, боли в пояснице, неболезненные и нерегулярные сокращения матки, ощущение давления во влагалище или малом тазу, выделения слизи из влагалища, которые могут быть прозрачными, розовыми или слегка кровянистыми («слизистая пробка»). При влагалищном исследовании определяется размягчение и укорочение шейки матки до 1.5-2 см, расположение ее кпереди от проводной оси таза. Наружный зев может пропускать кончик пальца. Предлежащая часть располагается низко, растягивая нижний сегмент.

При начавшихся ПР клиническими симптомами являются: начало регулярной родовой деятельности и изменение шейки матки (расширение области внут-

ренного зева, укорочение, размягчение и централизация) в течение нескольких часов [108].

Дифференцировать переход УПР в начавшиеся ПР сложно. Следует ориентироваться на схватки, динамику укорочения и раскрытия шейки матки [1].

Диагностика УПР представляет собой сложную и не до конца решенную проблему. Разработаны диагностические критерии для УПР, к которым относятся: ультразвуковая цервикометрия и определение фосфорилированной формы протеин-1 связанного инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1) или плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1) в цервикальной слизи [108].

Точная диагностика УПР крайне важна в связи с тем, что это состояние является максимально управляемым. В настоящее время клинические критерии диагностики УПР являются субъективными. Это требует разработки новых объективных диагностических критериев УПР.

В настоящее время, в соответствии с клиническими рекомендациями «Преждевременные роды» при наличии объективных признаков ПР (укорочение шейки матки по данным УЗ-цервикометрии и положительные результаты тестов на ПР рекомендована токолитическая терапия. В качестве первой линии токолитической терапии рекомендованы нифедипин (блокатор «медленных» кальциевых каналов) и атозибан (препарат, блокирующий рецепторы окситоцина). В качестве второй линии токолитической терапии рекомендованы гексопреналин (селективный β_2 -адреностимулятор) и индометацин (нестероидный противовоспалительный препарат) [108]. Ключевой задачей токолитической терапии является пролонгирование беременности как минимум на 48 часов для завершения курса профилактики РДС плода.

Проводились многочисленные многоцентровые клинические исследования эффективности и безопасности этих препаратов [259, 483]. При оценке клинической эффективности препаратов установлено, что существенных различий между ними нет [51, 169, 236, 284, 380, 416, 456, 459]. Имеются сообщения о некоторых

преимуществах атозибана [6, 10, 105, 141, 258]. Напротив, показано преимущество нифедипина перед атозибаном при оценке показателей нервно-психического развития в возрасте 2,5-5,5 лет детей, родившихся недоношенными [264], а также индометацина [106]. Некоторыми авторами показано, что токолитическая терапия не имеет очевидных преимуществ перед сочетанным применением акушерских пессариев и препаратов прогестерона [217]. Прогестерон имеет важнейшее самостоятельное значение в профилактике и терапии УАР [45, 108, 114].

Следует отметить, что продолжаются клинические исследования клинической эффективности и безопасности и других препаратов для токолиза, таких как сульфата магния [185, 376], донаторов оксида азота или сиднелафила [335, 343], изоксуприна гидрохлорида [331], статинов [337], блокатора бета-адренорецепторов с функцией модуляции продукции оксида азота - небивиола [207] и др.

Вегетативная (автономная) нервная система представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих нервную регуляцию висцеральных систем и просвета сосудов [155]. В вегетативной нервной системе традиционно выделяют 2 отдела: симпатический и парасимпатический. Отдельные авторы указывают на необходимость выделения еще и метасимпатического отдела, представляющего совокупность внутриорганных коротких рефлекторных дуг. Самостоятельное значение в организме имеет симпато-адреналовая система, представляющая собой анатомическое и функциональное объединение симпатического отдела вегетативной нервной системы и мозгового вещества надпочечников [155].

Матка иннервируется нервными волокнами, отходящими от тазового сплетения, которое сформировано из нервных волокон поясничного отдела пограничного симпатического ствола, нижнего подчревного сплетения и ветвей крестцового. Тело матки имеет преимущественно симпатическую иннервацию [25]. Важнейшее практическое значение имеет наличие в матке бета-2-адренорецепторов,

стимуляция которых приводит к миорелаксации. Эти рецепторы являются мишенью для гексапреналина сульфата – одного из токолитических препаратов.

Можно предполагать, что в патогенезе ПР могут играть роль изменения функциональной активности вегетативной и симпато-адреналовой систем. Для их оценки могут использоваться как инструментальные, так и лабораторные методы: оценка вариабельности ритма сердца, изучение вызванных кожных симпатических потенциалов, сосудистых реакций, адренореактивности клеток *in vitro*, а также показатели продукции адреналина и норадреналина.

Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) проводится на основании спектрального анализа изменчивости R-R интервалов электрокардиограммы [70]. Периодические составляющие ВРС представлены высокочастотными (НЧ), низкочастотными (ЛЧ) и очень низкочастотными (VLF) колебаниями. Высокочастотные колебания отражают преимущественно влияние парасимпатической системы на деятельность сердца. Низкочастотные колебания связаны с активностью симпатической нервной системы. VLF колебания связывают с гуморальными влияниями на водитель ритма сердца. Таким образом, по характеру ВРС можно судить о состоянии ВНС [70].

При физиологической беременности отмечено снижение показателей ВРС во всех триместрах [451]. При этом активность симпатического компонента увеличивается [468].

В условиях патологии беременности изучение ВРС производилось преимущественно при гипертензивных состояниях, в том числе преэклампсии [300, 302, 316].

Так, Михайлов В.М. [70], изучал показатели ВРС в 30 недель беременности у женщин с преэклампсией, железодефицитной анемией, артериальной гипертензией и обнаружил значительное увеличение доли VLF компонента. Было сделано заключение, что регуляции сердечно-сосудистой системы при патологическом течении беременности осуществляется преимущественно за счёт гуморально-

метаболических факторов. По мнению Клещенко С.А. (2012) особенности ВРС у женщин с УПР отмечаются уже на ранних сроках беременности [47]. Установлена взаимосвязь между низкой ЧСС матери в 20-24 недели гестации и задержкой роста плода [260].

Обнаружено влияние на показатели ВРС анемии [301] и психоэмоционального стресса у беременных [187].

Другим подходом к оценке функционального состояния вегетативной нервной системы является изучение вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП) с использованием функциональных проб (с задержкой дыхания и холодной). ВКСП – это изменение электродермальной]. Метод кожных симпатических вызванных потенциалов позволяет объективно оценить состояние ЦНС на над-сегментарном и периферическом уровне, вегетативной реактивности и регуляции [84].

В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных изучению этих показателей у беременных, хотя анализ ВКСП успешно используется в диагностике неврологических заболеваний [53, 157].

Температура тела является важнейшим индикатором здоровья человека. Поверхностная температура кожных покровов рассматривается нами как показатель вегетативной регуляции просвета сосудов кожи. Их иннервация осуществляется преимущественно симпатическим отделом вегетативной нервной системы (нервами вазоконстрикторами) [155]. Повышение температуры кожи в условиях покоя отражает уменьшение симпатических влияний на тонус артериол.

Исследование особенностей терморегуляции в аспекте изучения температуры кожи при УПР не проводилось. Вместе с тем, в последние годы возрос интерес к температурному картированию передней брюшной стенки в акушерстве, например, после операции кесарева сечения [220] и при изучении тревожности у беременной [256].

Оценка состояния симпатoadреналовой системы может быть проведена путем определения концентрации катехоламинов в плазме крови, а также содержания их метаболитов в моче. Эта концентрация - общепринятый клинический показатель активности симпатoadреналовой системы [238]. В то же время этот показатель не абсолютно надежен. Необходимо учитывать, что концентрация катехоламинов определяет общую симпатoadреналовую активность, а уровень симпатических влияний на конкретный орган может меняться за счет различной активации симпатических рефлексов [477, 499].

В последние годы активно изучается взаимосвязь между катехоламинами и нейропептидом Y (NPY). NPY имеет отношение к регуляции пищевого и сексуального поведения, участвует в патогенезе некоторых неврологических и психических нарушений у человека. Показано участие NPY в регуляции высвобождения гипофизарных гормонов, модуляции центральных кардиоваскулярных регуляторных систем, модуляции холинэргических процессов [238,387].

Плацента содержит значительное количество активного NPY [326, 387]. Уровень NPY при беременности увеличивается [387]. Плазменная концентрация NPY существенно снижается после родов, что подтверждает его плацентарное происхождение [270, 387].

Особенности продукции и содержания в биологических жидкостях NPY при патологии беременности до настоящего времени не изучены.

В литературе имеется единичное сообщение о возможной связи продукции адреналина и норадреналина с преждевременными родами в середине беременности [347]. Авторам исследования не удалось установить диагностические значения этих показателей. Необходимо отметить, что концентрация катехоламинов в крови в этом исследовании не определялась, а их продукция оценивалась по содержанию метаболитов в моче.

Изменения продукции катехоламинов могут быть стресс-обусловленными. Проведенные проспективные исследования уровней стресса или тревожности при

ПР методами анкетирования и психоанализа дали разнонаправленные результаты [205, 215, 228, 430, 473]. Исследования, в которых определялись биомаркер стресса кортизол при ПР, дали противоречивые результаты [409, 486].

Проводились отдельные исследования, посвященные выявлению связи между уровнями катехоламинов и исходом беременности. Показано, что риск ПР повышен при увеличении тревожности [473] и посттравматическом стрессовом расстройстве [261]. Показано увеличение сократимости матки после введения дофамина или норадреналина женщинам с доношенным сроком беременности [252, 501]. Существует мнение, что усиление продукции норадреналина, который вызывает сокращения беременной матки человека путем активации α -АР миометрия, может приводить к развитию и поддержанию родовой деятельности [86, 167].

Как известно, α_1 -АР располагаются на постсинаптической мембране и запускают инозитолтрифосфатный сигнальный путь через последовательное включение в работу G β белков и фосфолипазы C [219]. Эффект α_2 – АР реализуется через ингибирование аденилатциклазы пресинаптической мембраны и уменьшение выделения норадреналина [179]. Возбуждение β_1 - и β_2 -АР в матке приводит к активации аденилатциклазы и повышению концентрации цАМФ в миоците [67, 86, 364]. В последние годы начаты исследования значения гена ADRB2 при ПР, но однозначная связь между ними не установлена [18].

Участие катехоламинов в патогенезе ПР может быть не прямым, а осуществляться через изменение просвета кровеносных сосудов, мобилизацию жирных кислот и секрецию инсулина [499]. Катехоламины могут напрямую влиять на сокращение матки путем связывания с α_1 - (сокращение миометрия) и β_2 - (релаксация) адренорецепторами в матке [477] и, возможно, модулируют окситоциновые рецепторы или увеличивают синтез простагландинов в амнионе, децидуальной оболочке и миометрии [461].

В норме на протяжении большей части беременности матка находится в состоянии релаксации. Редкие сокращения матки во время фазы покоя - это низко-

частотные и низкоамплитудные, плохо скоординированные сокращения Брекстона-Гикса. Отсутствие координация этих сокращений обусловлено отсутствием целевых контактов в миометрии [285, 287, 288].

Первые исследования сократительной активности беременной матки проводились с использованием метода наружной многоканальной гистерографии (как правило, 1-2-3 датчика), в основе которого лежит токодинамометрический способ регистрации [180, 285]. Основным результатом этих работ было свидетельство прогрессирующего нарастания частоты маточных сокращений по мере увеличения срока беременности, а также за несколько недель до начала ПР. Этот методический подход обладал существенными недостатками, так как включал в регистрацию тонические и сократительные влияния мышц передней брюшной стенки [287, 288]. В настоящее время рекомендуется развивать методологию оценки сократительной деятельности матки на основе ЭГГ [267, 412].

Сократительная деятельность матки возникает в результате электрической активности миометрия [286, 288], что в условиях отсутствия электро-механической диссоциации прямо ее характеризует.

Установлено, что на протяжении большей части беременности электрическая активность матки низкая и состоит из редких, низкоамплитудных колебаний ЭГГ [209, 287, 288, 404]. Спонтанная электрическая активность миометрия обусловлена периодическим возбуждением отдельных миоцитов [209, 287]. Потенциалы действия могут возникать в ответ на растяжение матки и в результате изменений гормонального фона за счет увеличения мембранного потенциала покоя [287]. Для возникновения сильных упорядоченных сокращений матки необходимы множественные, высокочастотные, синхронизированные потенциалы действия миоцитов [287]. Частота, амплитуда и длительность сокращений матки определяются в основном частотой возникновения электрических импульсов, общим количеством клеток, которые одновременно активизируются в период сокращения матки и длительностью электрических импульсов [287, 404]. Во время родов, не-

зависимо от срока гестации, на ЭГГ наблюдаются частые высокоамплитудные колебания, которые синхронизированы с увеличением внутриматочного давления [287].

В настоящее время при анализе ЭГГ широко применяются компьютерные технологии и математический анализ биоэлектрического сигнала (амплитудный, спектральный с использованием преобразования Фурье, вейвлет преобразование) [311].

По данным различных авторов частота, как один из показателей, при проведении наружной электрогистерографии колеблется от 0,2 до 3,0 Гц [287]. Нормативные значения показателей ЭГГ до настоящего времени не разработаны.

Ряд авторов заявляют о наличии прогностической ценности исследования ЭГГ в отношении прогнозирования ПР [268, 398, 488]. Следует отметить, что в отдельных исследованиях такое заключение выносится только на основании наличия статистически значимых различий между группами без истинной оценки прогностической значимости [411]. Существует мнение об ограниченной прогностической ценности показателей ЭГГ [377]. Необходимо отметить тот факт, что информативность оценки ЭГГ снижается у женщин с ожирением [257].

Исследования, направленные на поиск новых диагностических и прогностических критериев при УПР активно продолжаются в настоящее время [241, 310, 369]. Вероятно, перспективным будет использование новых математических методов анализа, таких как, мультифракционный анализ [411], деревья классификации [186], машинное обучение [342], определение энтропии [240].

Есть и другие направления развития метода ЭГГ. Так, этот метод начали использовать для мониторинга сократительной деятельности матки в родах [225, 226, 366, 369, 489] объективного контроля за лекарственной индукцией родов [266] и для диагностики аномалий родовой деятельности [275]. ЭГГ предлагается использовать для оценки состояния матки после родов [168]. Описано применение метода ЭГГ для длительного «домашнего» мониторинга сократительной ак-

тивности матки у беременных [237]. Разрабатываются фетальные мониторы, которые оценивают сократительную активность матки с использованием ЭГГ сигнала [340].

Нарушения системы гемостаза часто сопровождают развитие акушерской патологии [8]. В формировании системы гемостаза принимают участие сосудистая стенка, плазменные факторы и клетки крови, прежде всего, тромбоциты. При беременности в система гемостаза наблюдаются изменения, наиболее ярко проявляющиеся увеличением концентрации фибриногена и активацией внутреннего механизма свертывания крови [8, 72].

Гемостазиологические нарушения активно изучаются у пациенток с невынашиванием. Большое диагностическое значение среди осложнений беременности связанных с тромбозами имеет диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) [9, 49, 62].

Важно отметить, что как нарушения гемостаза могут способствовать формированию акушерской патологии, так и акушерские осложнения могут приводить к гемостазиологическим изменениям [63].

Несмотря на огромный интерес в изучении диагностики тромбофилий и предотвращении связанных с ними тромбозов, в акушерстве отсутствует единая стратегия ведения беременных [63].

Состояние гемостаза при УПР недостаточно изучено. изучению функционального состояния гемостаза при УПР посвящены единичные исследования, касающиеся пациенток с тромбофилиями [36, 37].

Признаки гиперкоагуляции выявляются у пациенток с ПР [92], в том числе при тромбофилиях [61].

Ряд авторов полагают, что одной из причин таких сдвигов в системе гемостаза могут быть плацентарные факторы [73, 391]. В свою очередь, гиперкоагуляция может быть самостоятельным механизмом повышения сократительной актив-

ности матки. Так, недавно обнаружен феномен тромбин-индуцированной контракции миометрия [360].

Большое количество исследований посвящено изучению роли газотрансмиттеров в обеспечении физиологического течения беременности и возникновении ее осложнений [298, 423]. Известны 3 газотрансмиттера: оксид азота, сероводород и монооксид углерода. Первые 2 из них стали предметом настоящего исследования.

Особенности продукции сероводорода при УПР и ПР изучены крайне недостаточно. В экспериментах *in vitro* показана способность сероводорода тормозить сократительную активность полосок миометрия, в том числе и при воздействии окситоцина [313, 431].

Показано, что снижение экспрессии ферментов, вырабатывающих сероводород, подавляет 15-гидроксипростагландин дегидрогеназу в хорионе, в том числе при ПР, что может быть одним из механизмов повышения сократительной деятельности матки [420]. При дефиците фермента *cystathionine- γ -lyase* (CSE), отвечающего за синтез сероводорода, в плаценте возникают сосудистые нарушения и развивается ЗРП [390]. Сероводород задерживает преждевременные роды, вызванные липополисахаридами, у мышей [312].

В настоящее время хорошо изучена роль оксида азота в регуляции процессов ангиогенеза и сосудистого тонуса. Помимо вазодилатирующего эффекта на плацентарные сосуды, эндотелиальный NO препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов в межворсинчатом пространстве. Показано, что снижение его уровня ведет к началу сократительной деятельности матки до 37 недель беременности [441]. В литературе отсутствуют данные о содержании NO в сыворотке крови при преждевременных родах. Вместе с тем, имеется большое количество публикаций, посвященных изучению NO при гипертензивных расстройствах [408].

Имеются сообщения об использовании донаторов NO, применяемых в кардиологической практике, в качестве токолитических препаратов [233, 337]. Дан-

ные об их эффективности неоднозначны [295, 321, 370], что может быть обусловлено индивидуальными особенностями продукции и рецепции NO [42].

Выявлен незначительный профилактический эффект в отношении СПР приема L-аргинина – предшественника NO [351].

В эксперименте *in vitro* показано, что NO может модулировать эффекты окситоцина [365]. В недавнем исследовании установлен новый механизм отрицательного инотропного действия NO на миоциты, опосредованный блокадой ключевого сократительного белка connexin-43 (Cx43) [372].

Выявлено прогностическое значение определения метаболитов NO при ПР [441, 442].

Одной из причин нарушения процесса гестации могут быть генетические факторы как плодового, так и материнского происхождения. В последние годы внимание исследователей было сосредоточено на изучении полиморфизма генов разных систем в генотипе матери и поиске генетических маркеров развития различных акушерских осложнений.

На генном уровне под генетическим полиморфизмом (ГП) понимают однонуклеотидные замены в структуре молекулы ДНК, которые приводят к синтезу белков с измененной аминокислотной последовательностью и нарушенной функциональной активностью. Полиморфные варианты генов совместимы с жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания [27].

В последние годы полиморфизм этих генов исследуется для выявления наследственной предрасположенности к тромбофилическим осложнениям беременности и развитию артериальной гипертензии [26, 119, 254, 338], невынашиванию беременности [154], синдрому задержки роста плода [2, 164].

Установлена роль однонуклеотидных замен в генезе ПР: в гене рецептора витамина D [358, 493], генах, связанных с врожденным и адаптивным иммунитетом [5, 99, 182, 193, 320, 327, 448], гена субъединицы 2 комплекса, ассоциирован-

ного с веретеном и кинетохорами (SKA2) [445], гена манноза-связывающего лектина 2 [322, 440], гена PLA2G4C, связанного с синтезом простагландинов [204], гена ренина REN [200], гена рецептора минералокортикоидов [485] и др.

Большой интерес вызывают исследования особенностей полиморфизма генов плода при ПР [491].

Среди значимых причин развития осложнений беременности особую роль играет повышенное тромбообразование. Имеются сведения о том, что в 40-75% случаев тромбофилия матери предрасполагает к развитию осложнений беременности [148, 318]. При тромбофилии создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал крови [231, 359]. Тромбофилия составляет неблагоприятный фон и является фактором риска синдрома потери плода тяжелой преэклампсии, тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде, ПОНРП [172, 308, 325, 479, 484].

Сведения о распространенности и клиническом значении полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромбофилии, противоречивы. Результаты изучения нарушений гемостаза позволяет утверждать, что эти полиморфизмы являются основой для реализации тромботических событий в половине случаев [63, 65].

К числу наиболее изученных генных маркеров наследственных тромбофилий относятся мутации в генах фактора V (*FV* 1691G>A, rs6025) и протромбина (*FII* 20210G>A, rs1799963), а также полиморфизмы в генах фибриногена (*FGB* – 455G>A, rs1800790) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (*PAI-1* –675 5G>4G, rs1799899).

Лейденовская мутация (*FV* 1691A) характеризуется заменой гуанилового нуклеотида (G) на адениловый (A) в положении 1691 молекулы ДНК и соответствующей аминокислотной заменой аргинина на глутамин в позиции 506 молекулы белка, вследствие чего возникает резистентность фактора V к протеину C и по-

вышается свертываемость крови. Лейденская мутация встречается в основном среди представителей белой расы; её распространенность составляет 5–8%, достигая 15% в отдельных регионах [159, 160, 303].

Рядом исследователей было показано, что мутация гена *FV* ведет к возрастанию риска привычного невынашивания беременности и риска поздних репродуктивных потерь [232, 480, 498]. Присутствие Лейденской мутации в генотипе женщины по мнению ряда авторов является фактором риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и ПР [191].

Протромбин или коагуляционный фактор II является одним из главных компонентов свертывающей системы крови. Мутация, обусловленная заменой нуклеотидного основания гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена *F2*, приводит к повышенной экспрессии гена и, как следствие, избыточной продукция протромбина. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу, что означает наличие повышенного риска тромбофилии даже у гетерозиготных носителей. Гомозиготный вариант мутации является очень редкой находкой. Гетерозиготными носителями гена являются 2-3% представителей европейской расы, среди африканцев и представителей монголоидной расы данная мутация встречается крайне редко [303]. Показана роль этого гена в привычном невынашивании беременности [498].

Проконвертин (*FVII*) играет важную роль в системе свертывания крови и образовании фибрина в активной форме. Ген *FVII* расположен на хромосоме 13 (13q34). Мутация гена проконвертина, заключающаяся в замене гуанина на аденин в позиции 10976, что приводит к снижению экспрессии гена *FVII* на 30% и, соответственно, пониженный уровень F7 является защитным фактором в развитии инфаркта миокарда и тромбозов, но, с другой стороны, повышается вероятность кровотечений [66]. Частота аллельного варианта *F7* 10976A в европейских популяциях составляет около 10% [66]. По данным Буштыревой И.О. с соавт. (2015)

генотип *F7 10976GA* является фактором риска развития ретрохориальной гематомы в I триместре беременности [13].

Ген *FGB* кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена, растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор свертывания крови F1). Вариант гена *FGB* с заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции -455 в регуляторной области в европейской популяции встречается с частотой примерно 20%; ассоциирован с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена и склонностью к тромбообразованию [303]. Показана роль этого гена в привычном невынашивании беременности [480].

Ген *F13A1* кодирует А-субъединицу фактора свертывания XIII (*F13A1*, субъединица A1), ответственного за конечную стадию в каскаде свертывания крови. Замена нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103 молекулы ДНК определяет замену валина на лейцин в позиции 34 аминокислотной последовательности фермента. Данный участок располагается в непосредственной близости от сайта взаимодействия F13 с тромбином. В результате замены снижается способность F13 «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки образуются более тонкими. Частота встречаемости аллеля T в европейской популяции составляет 23%. Было показано, что у гомозигот по аллелю T (генотип T/T) реже возникают венозные тромбозы и инфаркт миокарда [303]. Особенности полиморфизма гена *F13A1 G103T* обнаружены при преждевременных родах [100]. Есть сведения о роли полиморфизма этого гена в генезе потери беременности при привычном невынашивании [196, 199, 230]. Существует мнение, что с полиморфизмом этого гена связано более выраженное неблагоприятное воздействие табачного дыма на плаценту и плод [255].

Большой интерес исследователей вызывает роль ингибитора активатора плазминогена I типа (Plasminogen Activator Inhibitor-1, *PAI-1*, серпин-1). PAI-1 является компонентом фибринолитической системы крови и играет важную роль в стабилизации фибрина, ремоделировании сосудов, клеточной миграции. Главный

полиморфизм гена был выявлен в промоторной (регуляторной) области и известен как полиморфизм 5G/4G. Аллель 5G сопровождается меньшей активностью, чем аллель 4G. Поэтому у носителей аллеля 4G концентрация PAI-1 выше, чем у носителей аллеля 5G, что приводит к повышению риска тромбообразования [303].

В систематических обзорах показано, что полиморфизм гена *PAI-1* (-675)4G связан с возникновением преэклампсии [195, 367]. Данная закономерность подтверждена другими исследователями на разных популяциях [334, 395, 396]. Значение этого полиморфизма описано для возникновения нарушений маточно-плацентарного кровообращения [29].

В систематическом обзоре показано, что как в Европе, так и в других странах мира высокая частота негативного аллеля в популяции не связана с риском потери беременности [188]. Вместе с тем, при исследовании популяций чешских, иранских и тунисских женщин выявлена взаимосвязь между полиморфизмом гена *PAI-1* (-675)4G и привычным невынашиванием [196, 394, 418]. Напротив, в аргентинской и польской популяциях не выявлена связь между полиморфизмом гена *PAI-1* (-675)4G и невынашиванием беременности [234, 324, 466]. Отсутствие влияния полиморфизма гена *PAI-1* (-675)4G на невынашивание беременности может сочетаться с эффектами других полиморфизмов этого гена: *PAI-1* -844G>A, 4G/5G и 11053T>G [292].

Исследование угрозы спонтанного аборта после ЭКО выявило ассоциацию полиморфного аллеля 4G гена *PAI-1* в полиморфном локусе (-675) 4G/5G с его риском [290].

Особое значение в тромбофилических процессах отводится функционированию тромбоцитарных рецепторов (интегринов), которые участвуют во взаимодействии тромбоцитов с белками при повреждении сосудистой стенки, что является важным условием активации каскада свертывания крови. Структура тромбоцитарного рецептора к коллагену кодируется геном *ITGA2* (α_2 интегрин). Поли-

морфизм *ITGA2* 807T определяет изменение свойств рецепторов тромбоцитов, увеличивая скорость их агрегации и повышая риск возникновения тромбофилии. Частота встречаемости аллеля T в европейской популяции составляет около 40 % [303].

Тромбоцитарный рецептор фибриногена (*ITGB3*, гликобелок-3a GPIIa) обеспечивает связывание тромбоцитов с фибриногеном, вследствие чего происходит быстрая агрегация тромбоцитов. Полиморфизм 1565 T>C определяет единичную аминокислотную замену в молекуле белка (Leu33Pro), в результате чего наблюдается склонность тромбоцитов к повышенной адгезии. Частота встречаемости в популяции – 16-25%. Важно отметить, что данный полиморфизм усугубляет влияние других мутаций, например, мутации Лейдена [303].

Одной из причин осложненного течения беременности является артериальная гипертензия (АГ). Известен ряд генов, полиморфизм которых ассоциирован с риском АГ. Вместе с тем, эта группа генов может рассматриваться как определяющая функциональное состояние сосудистой стенки в целом.

Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген – сывороточный глобулин, из которого под действием ренина образуется биологически неактивный ангиотензин I, из которого в свою очередь под действием ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) образуется ангиотензин II. В гене ангиотензиногена наиболее изучены полиморфизмы *AGT* T704C и *AGT* C521T, определяющие повышенную экспрессию гена и, соответственно, повышенное содержание белка в плазме крови [303].

В доступной литературе нами не обнаружены публикации, в которых бы указывалось на связь полиморфизма гена *AGT* с риском УПР и СПР. В литературе имеются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что полиморфизм гена *AGT* может быть специфически связан с ПР, сопровождающимися кровотечениями, по сравнению с ПР без геморрагических осложнений. Особенности полиморфизма гена *AGT* ассоциирована с привычным невынашиванием [397, 464]. Данный ген закономерно связан с развитием преэклампсии [98, 129,

229, 249, 424]. По данным других авторов, в некоторых популяциях эта взаимосвязь не прослеживается [174].

Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых, соответственно, генами *AGTR1* и *AGTR2*. Рецептор первого типа *AGTR1* обуславливает главные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II – вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секрецию альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Замена аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1166 в регуляторной области гена *AGTR1* приводит к усилению его экспрессии. Показано, что полиморфизм *AGTR1* 1166С ассоциирован с риском развития гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии, за счет усиления активности рецептора. Сосудистые эффекты ангиотензина II, опосредованные АТ2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным АТ1-рецепторами, то есть взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-го типа обуславливает снижение артериального давления. Полиморфизм *AGTR2* 1675А является низкофункциональным аллельным вариантом, при котором экспрессия гена снижается, в результате чего наблюдается снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии [303]. Установлен вклад полиморфизмов этих генов в развитие преэклампсии [189, 249, 291].

Большое значение в развитии артериальной гипертензии имеет полиморфизм гена *ADD1*, кодирующего белок аддуцин, который отвечает за внутриклеточный транспорт ионов натрия и калия. Замена нуклеотидов G>T в позиции 1378 молекулы ДНК определяет единичную аминокислотную замену в молекуле белка (Gly460Trp). Измененный белок активирует Na⁺/K⁺-АТФазу в почечных канальцах и тем самым способствует задержанию натрия в организме [303]. Установлен

вклад полиморфизмов этих генов в развитие гипертензивных нарушений при беременности [183].

Одно из ключевых мест в развитии осложненного течения беременности в последние годы исследователи отводят эндотелиальной дисфункции. Оксид азота (NO) является основным эндотелиальным фактором релаксации, участвующим в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе. Функция NO состоит в снижении активности сократительного аппарата гладкомышечных элементов сосудов, торможении адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, регуляции пристеночного гемостаза. В синтезе NO в эндотелии и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления участвует конституциональная эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа (NOS3, синоним eNOS). В гене NOS3 выявлено несколько полиморфных сайтов. Интерес представляют полиморфизм 4a/4b в 5-м интроне, полиморфизм промоторной области гена 786T>C и структурная замена – в 7-й экзоне 894G>T. Эти полиморфные варианты связаны либо с редукцией эндотелиальной NO-синтазы, либо со снижением плазменной концентрации NO [303].

Есть данные о связи полиморфизма генов NO-синтазы с различной акушерской патологией: невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, ЗРП плода [181, 190, 202, 289, 323, 470, 478].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен значительный объем данных о полиморфизме генов при различных патологических состояниях, позволяющий утверждать, что единичные нуклеотидные замены (SNPs) и их сочетания являются структурными элементами наследственной компоненты предрасположенности к осложненному течению беременности. Однако противоречивость имеющихся данных определяет необходимость дальнейших поисков генов-кандидатов комплексных нарушений репродуктивной функции, анализа межгенных взаимодействий и адекватной интерпретации полученных данных с целью прогнозирования

патологии беременности и нарушений эмбрионального развития, а также выборе эффективной персонифицированной тактики ведения пациентки.

Новые перспективы изучения генных сетей, ассоциированных с ПР, открывает их омиксный анализ [282].

Патологические изменения при ПР развиваются во всех элементах функциональной системы «мать-плацента-плод». Исход беременности при УПР, помимо этиологических и патогенетических факторов, тесным образом связан с морфофункциональным состоянием плаценты, выполняющей роль связующего звена в функциональной системы «мать-плацента-плод» [454]. Выявление патологических изменений в плаценте имеет важное диагностическое значение для установления причины ПР. В последах при ПР определяются признаки, указывающие на патогенетический механизм прерывания беременности. Так, основные повреждения в элементах фетоплацентарного комплекса при преэклампсии проявляются в виде патологических преобразований спиральных артерий, артериального тромбоза и маточно-плацентарной ишемии [341, 500]. В плацентах женщин при ПР в ходе патоморфологического исследования диагностируются воспалительные изменения, как общего типа, так и характерные для определенного вида возбудителя. Развивающийся при этом хронический хориоамнионит представляется как проявление срыва иммунологической толерантности между женщиной и плодом подобно синдрому отторжения трансплантата [460, 472].

Наряду с воспалением в плацентах при ПР диагностируются расстройства маточно-плацентарного кровообращения и нарушения созревания ворсинчатого хориона [50, 211].

Независимо от причины ПР одним из основных условий, обеспечивающих нормальное течение беременности, рост и развитие плода, являются адекватные гемодинамические процессы в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» [121]. Основная роль регулятора гемостаза в рамках данной функциональной системы принадлежит плаценте. Осуществление гемостазиоло-

гической функции плаценты определяется комплексом уравнивающих друг друга коагулирующих и противосвертывающих плацентарных факторов, реализующих свое действие на уровне эпителиального покрова ворсинчатого хориона. В связи с этим несомненную актуальность приобретает изучение синтеза аннексина-V в структурах плаценты. Аннексин-V (анхорин СП, плацентарный антикоагулянтный протеин I, кальбофиндим I, кальций-зависимый фосфолипид, плацентарный протеин 4) относится к эндотелиальным факторам и является мембранным белком с молекулярной массой 35 кД, который представлен, главным образом, в клетках эндотелия и в плаценте. Основной функцией аннексина V является участие в процессе свертывания крови посредством мощной антикоагулянтной способности. Такой антикоагулянтный эффект объясняется возможностью белков вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей [133]. Достаточно полно в научной литературе представлены данные об антитромботическом действии аннексина V при антифосфолипидном синдроме, при привычном невынашивании беременности ранних сроков и при преэклампсии [117, 315]. Широко обсуждается роль аннексина V в процессе слияния клеток, в частности цитотрофобласта, что обеспечивает оплодотворение, плацентацию и внутриутробный рост плода. Авторами обнаружена высокая экспрессия этого протеина в плаценте [184].

Внимание ученых также направлено на обсуждение значения антител к аннексину V как плацентарному антикоагулянтному белку в патогенезе тромбофилии и, как следствие, осложненного течения беременности. По данным ряда исследователей снижение экспрессии аннексина V в плацентах женщин с преэклампсией приводит к гиперкоагуляции, снижению объема кровотока в межворсинчатом пространстве с развитием задержки роста плода. Выявленная динамика экспрессии аннексина V в плаценте и материнской крови у женщин с преэклампсией подчеркивает важную роль аннексина V в патогенезе и прогрессировании данного осложнения беременности [280, 317].

Роль плацентарных антикоагулянтных протеинов, таких как аннексин V, при УПР и различных исходах беременности остается малоизученной. Поэтому оценка экспрессии аннексина V в материнской крови и в структурных элементах плаценты представляет несомненный научно-практический интерес, а изучение его прогностической значимости расширит представления о механизмах развития многих акушерских осложнений, в т.ч. и УПР.

Около 30% женщин с преждевременными родами имеют плацентарную недостаточность, вызванную снижением кровотока в материнских сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса и отсутствием гестационной трансформации эндо- и миометриальных сегментов спиральных артерий [299, 332, 392]. По данным ряда исследователей плацентарная недостаточность при ПР формируется на фоне восходящего и гематогенного инфицирования. Гематогенное инфицирование приводит к развитию облитерирующего васкулита стволовых, терминальных ворсин, инфарктов, массивных отложений фибриноида и вследствие этого – к дефициту плацентарного кровотока [165]. С развитием хронической плацентарной недостаточности ассоциируются очень ранние ПР различной этиологии. Наиболее важным является обнаружение в плацентах в 22-27 недель гестации воспалительных изменений различной локализации, что усугубляет плацентарную недостаточность и перинатальную гипоксию.

Важная роль в развитии плацентарной недостаточности отводится дисбалансу проангиогенных и анти-ангиогенных факторов [283, 432].

Сосудистая сеть плаценты обладает пластичностью, динамически изменяется в течение беременности и находится под контролем таких сосудистых факторов, как эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (bFGF) и их рецепторов VEGF-R и FGF-R. VEGF повышает выработку NO и P912 (простациклин), вызывая вазодилатацию, антитромботический эффект, снижает адгезию лейкоцитов, обладает противовоспалительными свойствами. Эти данные свидетельствуют о защитных функциях сосудистых факторов роста. Ряд

исследователей полагают, что плацента является пусковым механизмом для возникновения повреждения эндотелиальных клеток. Ишемизированная плацента продуцирует различные факторы, которые способны вызвать повреждение эндотелиальных клеток и привести к дисбалансу сосудистых факторов роста с развитием гиповаскуляризации ворсинчатого хориона, что способствует дальнейшему прогрессивному нарастанию тяжести плацентарной недостаточности [213, 419].

Анализ литературы показал, что в настоящее время достаточно активно ведутся исследования, посвященные влиянию проангиогенных и антиангиогенных сосудистых факторов на морфогенез плаценты при нормально протекающей беременности и при различных патологических состояниях. Однако, отсутствуют фундаментальные работы по количественным характеристикам сосудистых факторов в структурных компонентах плаценты при УПР, осложненных плацентарной недостаточностью.

В современных научных исследованиях активно обсуждается роль оксида азота в нарушениях сосудистого гемостаза. Доказано, что изменения метаболизма NO является одним из главных механизмов эндотелиальной дисфункции. За продукцию данного медиатора ответственна эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS, NOS3), которая экспрессируется в эндотелиальных клетках и играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов и ангиогенеза. Доказано, что оксид азота оказывает мощный сосудорасширяющий эффект на артерии, артериолы и сосуды микроциркуляторного русла путем диффузии в гладкие мышечные клетки, которые окружают сосуды, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, тем самым влияя на иммунный ответ и воспаление [304, 452].

По результатам научных исследований выявлено снижение синтеза оксида азота (NO) и экспрессии eNOS в первичных эндотелиальных клетках пуповинной вены при преэклампсии. Показано, что снижение влияния периферического эндотелиального вазодилататора в целом и передачи сигналов NO, в частности, явля-

ются ключевыми факторами в развитии и прогрессировании данного осложнения беременности. Определена ключевая роль NO в локальном тромбозе сосудов головного мозга. В эксперименте подтверждено, что ингибирование eNOS не влияет на артериальное звено, но индуцирует увеличение адгезии лейкоцитов в венулах, что подчеркивает различия в функции eNOS между артериолами и венулами и показывает роль eNOS в регуляции вазодилатации артериол и венозного воспаления [223, 371].

Помимо патоморфологических и иммуногистохимических параметров структурную основу хронической плацентарной недостаточности при преждевременных родах составляют такие ультраструктурные изменения как уплощение синцитиотрофобласта ворсин в сочетании с деформацией ядер и формированием оптически пустых цистерн в зонах деструкции органелл. Развивающаяся при этом вакуолизация микроворсинок, их регресс и отторжение в МВП приводят к некрозу эпителия ворсинчатого хориона с развитием инфарктов и тромбоза межворсинчатого пространства [123].

При острой плацентарной недостаточности, обусловленной ПОНРП, отмечена последовательность ультраструктурных изменений микроворсинок в виде их фрагментации, вакуолизации, некроза и последующего отторжения в МВП. При этом структурно изменяются и органеллы ЦТБ за счет формирования множественных инвагинатов нуклеолеммы, кариорексиса, кариопикноза, деструкции органелл и вакуолизации цитоплазмы с последующим образованием некротического детрита. [94, 104].

В образцах плаценты при тяжелой преэклампсии выявляются повреждения мембран с редукцией микроворсинок на поверхности синцитиотрофобласта. При умеренной ПЭ отмечена сохранность микровиллей и характерное изменение в виде многочисленных внутрицитоплазматических вакуолей за счет набухания и дилатации цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума. [151].

При хориоамнионите в элементах маточно-плацентарной области на субклеточном уровне отмечается расширение межсептальных щелей в децидуальной ткани, уплощение щеточной каймы; утолщение и укорочение терминальных ворсин и эмиграция клеток материнской крови [35].

Таким образом, функционирование системы «мать-плацента-плод», ее роль в работе универсальных интегрирующих механизмов при нормальных родах, а также вклад в патогенез угрожающих и начавшихся спонтанных ПР требует дополнительных исследований. Новые взгляды на механизмы регуляции маточно-плацентарного кровотока и возникновение плацентарной недостаточности при различных исходах беременности дают возможность для своевременной персонализированной помощи женщине и ее ребенку, а также улучшают раннюю диагностику нарушений плацентации при последующих беременностях. Данные литературы по экспрессии аннексина V, eNOS при угрожающих преждевременных родах неоднозначны; исследования, посвященные изучению синтеза данных протеинов при различных исходах беременности на фоне угрожающих преждевременных родах практически отсутствуют, что и определяет актуальность данной проблемы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе акушерской клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и женских консультаций г.Иваново с одобрения локального этического комитета ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 09.01.2013 г.) и локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 16.01.2013 г.).

2.1. Организация и объем исследования

В соответствии с поставленной целью исследования было проведено продольное клинико-эпидемиологическое исследование, включающее 1417 беременных женщин Ивановской области в 2013-2018 гг. Беременным было проведено анкетирование на основании добровольного информированного согласия при постановке на учёт в женские консультации (ЖК № 1, 2, 3, 6, 7) в ранние сроки беременности, для чего была разработана специальная карта, включающая характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных условий, акушерско-гинекологический, соматический анамнез, оценку медицинской информированности.

Для решения поставленной задачи включенные в исследование женщины были разделены 2 группы: 261 женщина с развившейся угрозой ПР в течение настоящей беременности (код по МКБ-10 O47.0) и 1156 женщин с неосложненным течением беременности или другими формами акушерской патологии (рис.2.1). В связи с клинико-эпидемиологическим характером исследования диагноз УПР устанавливался по данным выкопировки из медицинской документации женщин, госпитализированных в акушерские стационары с этим диагнозом (история родов,

ф. № 096/у). Диагноз УПР в акушерских стационарах устанавливался с общепринятыми критериями [107]. Был проведен анализ течения настоящей беременности, родов и послеродового периода.

С целью выявления ФР спонтанных ПР была выделена группа беременных, у которых произошли самопроизвольные ПР (n=73), группу сравнения составили 1344 женщины.



Рис.2.1. Схема общего дизайна клинико-эпидемиологического исследования

В соответствии с поставленными задачами исследования было обследовано 627 беременных женщин в сроках гестации от 22⁰ до 37⁰ недель. Были сформированы 2 группы - 242 женщины с неосложненным течением беременности, которая закончилась своевременными родами, составили контрольную группу; 385 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский стационар ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России составили основную группу. Диагноз «угрожающие преждевременные роды» (по МКБ-10 О47.0 «Ложные схватки до 37 недель гестации») устанавливался при наличии болей внизу живота и поясничной области, повышенного тонуса матки, а также структурных изменений шейки матки, зафиксированных по результатам влагалищного исследования и ультразвуковой цервикометрии вагинальным дат-

чиком в соответствии с клиническими рекомендациями «Преждевременные роды» (2014) [107].

Критерии включения женщин в основную группу:

1. Возраст беременных женщин 18-35 лет.
2. Гестационный срок от 22 до 37 недель.
3. Добровольное информированное согласие женщины.
4. Одноплодная самопроизвольно наступившая беременность.
5. Клинические и ультразвуковые признаки угрозы прерывания беременности.

Критерии исключения женщин из основной группы:

1. Возраст женщины менее 18 или более 35 лет.
2. Гестационный срок менее 22 недель и более 36 недель 6 дней.
3. Преждевременный разрыв плодных оболочек на момент обследования.
4. Предлежание плаценты.
5. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
6. Резус-конфликтная беременность.
7. Гипертензивные расстройства при беременности.
8. Острые и обострения хронических заболеваний.
9. Вирусные инфекционные заболевания (ВИЧ и вирусные гепатиты).
10. Тяжелая экстрагенитальная патология.
11. Существовавшая ранее гипертензия.
12. Многоплодная беременность.
13. Рубцы на матке, аномалии развития матки, опухоли матки, в том числе множественная или клинически значимая миома матки больших размеров.

14. Истмико-цервикальная недостаточность, диагностированная до момента включения в исследование.
15. Многоводие.
16. Врожденные пороки развития плода.
17. Прием антиагрегантов, антикоагулянтов, токолитических и вазотропных препаратов в течение 7 дней до обследования.
18. Заболевания, являющиеся противопоказанием к назначению β -адреномиметиков.
19. Состояния, являющиеся противопоказанием к пролонгированию беременности.

Обследование и лечение женщин основной группы проводилось согласно «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Минздрава России № 572н от 1 ноября 2012 г. Все пациентки с угрожающими ПР получали токолитическую терапию препаратом группы селективных β_2 -адреномиметиков - гексопреналина сульфатом (гинипрал) в индивидуально подобранной дозе, а при поступлении в сроке 24⁰ - 33⁶ недели гестации получали курс кортикостероидов (дексаметазон или бетаметазон в суммарной дозе 24 мг) с целью профилактики РДС недоношенного новорожденного в соответствии с клиническими рекомендациями «Преждевременные роды» [107]. Продолжительность токолитической терапии составляла 48 часов для обеспечения проведения полного профилактического курса кортикостероидов.

Были прослежены исходы беременности у всех женщин, включенных в исследование. Формирование клинических групп проводилось по характеру течения беременности на момент обследования (неосложненное течение беременности или осложненная угрожающими ПР) и по исходам беременности в виде ПР (до 37⁰ недель гестации) или СР у женщин основной группы (рис.2.2). Кроме того, женщины с угрожающими ПР были разделены в зависимости от срока гестации в

случае наступления ПР: с 22⁰ до 33⁶ недель и с 34⁰ до 36⁶ недель, а также по эффективности 48-часовой токолитической терапии для женщин, родивших до 37⁰ недель гестации (ПР в течение 48 ч. от начала лечения или по истечении данного срока). При анализе результатов ЭГГ дополнительно были выделены 2 подгруппы: УПР в 22⁰-33⁶ недели и УПР в 34⁰-36⁶ недель.



При проведении новых инструментальных методов исследования (вариабельность ритма сердца, вызванные кожные симпатические потенциалы), для которых не разработаны референтные значения показателей у беременных женщин, в исследование дополнительно включали 30 небеременных здоровых женщин во 2-ую фазу менструального цикла.

Содержание работы включало оценку социального статуса беременных, состояния здоровья, антропометрических характеристик, особенностей течения настоящей беременности и родов, состояния новорожденного у всех обследованных женщин, а также лабораторное и инструментальное обследование. Производилась выкопировка результатов из индивидуальной карты беременной и родильницы (ф. № 111/у), истории родов (ф. № 096/у), истории развития новорожденного (ф. № 097/у). Эти данные, а также результаты собственных исследований вносились в

специально разработанные карты, на основании которых в дальнейшем формировалась база данных в электронных таблицах MicrosoftExcel.

2.2. Методы исследования

Наряду с методами общеклинического обследования [78, 107] в соответствии с задачами настоящего исследования выполнялись специальные методы:

Оценка интенсивности боли

Женщины с УПР при поступлении в акушерскую клинику и в динамике на фоне лечения (через 2 часа, 48 часов, 7 суток), отмечали интенсивность абдоминального болевого синдрома по международной 10-бальной визуально-аналоговой шкале (Wong-Baker FACES PainRatingScale) [496], где отсутствие боли имело 0 баллов и соответствовало веселой гримасе на шкале, а наибольшая субъективная боль получала 10 баллов и соответствовала плачущей гримасе на шкале (рис. 2.3).



Рис.2.3. Визуально-аналоговая 10-бальная шкала интенсивности боли Вонг-Бейкер

Оценка психологического компонента гестационной доминанты

С целью определения психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) проводилось анкетирование беременных женщин по методу И.В. Добрякова [32]. Тест отношения к беременности включал три блока утверждений, отражающих отношение женщины к себе при наступлении беременности; отношение женщины в формирующейся системе «мать – дитя»; отношение беременной к окружающим людям. Каждый блок содержал 3 раздела, отражающие различные аспекты социальной адаптации беременной женщины. Каждый раздел со-

стоял из пяти утверждений, соответствующих пяти вариантам ПКГД. Женщине предлагалось выбрать одно из утверждений каждого раздела, наиболее близкое к ее мироощущению и самочувствию.

Инструментальные методы исследования

Исследование вегетативной нервной системы пациентам проводилось при помощи компьютерного многофункционального комплекса «ВНС-Спектр» и «Поли-Спектр» ООО "НейроСофт" (г. Иваново), регистрационное удостоверение № 02262006/4136-06; сертификат соответствия № 8022132.

Обследование пациенток проводилось в кабинете функциональной диагностики в положении лёжа на спине (у беременных - лёжа на правом боку) в условиях функционального покоя, в термокомфортных условиях.

Электротермометрия

Измерение температуры передней брюшной стенки осуществлялось при помощи электротермометра (термодатчик компьютерного многофункционального комплекса "Поли-Спектр", ООО "НейроСофт" (г. Иваново)) с точностью 0,1°C. Температура определялась в 10 точках на передней брюшной стенке. В эпигастральной области - 1 и 2 точки расположены на 5 см в каждую сторону от белой линии живота. В мезогастральной области 3 и 4 точки расположены отступая на 5 см в стороны от пупка, а 5 и 6 точки на 10 см в стороны от пупка. В гипогастральной области 9 и 10 точки измерения температуры расположены на 2 см выше лона и на 5 см в стороны от белой линии живота, а так же измерение температуры проводилось в 7 и 8 точках на середине расстояния между двумя последними и двумя предыдущими. Осуществлялся расчёт среднего значения поверхностной абдоминальной температуры.

Вызванные кожные вегетативные потенциалы

Определение вызванных кожных вегетативных потенциалов (ВКВП) проводилось при холодовой пробе и пробе с задержкой дыхания («ВНС - Спектр»). Женщины были проинформированы о цели исследования и характере используе-

мого стимула. Проба с задержкой дыхания осуществлялась следующим образом: при спокойном акте дыхания на высоте вдоха беременная задерживала дыхание на 5 секунд. Затем дыхание вновь возобновлялось. В этот момент на кривой записи, отражающей электрическую активность кожных покровов, отмечалось воздействие данного вида раздражителя. Холодовая проба проводилась следующим образом. В качестве раздражителя на область передней брюшной стенки помещался кубик льда, размерами 2,0×2,0×2,0 см на 5 секунд. В момент соприкосновения кубика льда с кожными покровами пациентки на записи кривой электрической активности кожных покровов проводилась отметка действующего раздражителя. Обработка результатов осуществлялась в полуавтоматическом режиме. Вычислялись следующие показатели: ЛП – латентный период ответа (с); A1, A2 – амплитуда первой и второй фазы ответа (мВ); S1, S2 – длительность первой и второй фазы ответа (с). Оценка показателей ВКВП проводилась в соответствии со следующим положением: ЛП с рук - увеличивается при симпатикотонии, уменьшается при парасимпатикотонии; с ног - уменьшается при симпатикотонии. A1 и S1 - увеличиваются при парасимпатикотонии, вагоинсулярных вегетативных кризах; уменьшается при симпатикотонии, симпатоадреналовых кризах. A2 и S2 - уменьшаются при парасимпатикотонии, депрессии, поражении центральных и периферических проводников; увеличение - при симпатикотонии, симпатоадреналовых кризах [80].

Вариабельность ритма сердца

Исследование variability ритма сердца (ВРС) осуществлялось на компьютерном многофункциональном комплексе «ВНС-Спектр» и «Поли-Спектр» ООО "НейроСофт" (г. Иваново) в течение 5 минут в положении женщины лёжа на спине (у беременных – лёжа на правом боку) в спокойной обстановке без нагрузочных проб в трёх стандартных отведениях от конечностей.

Изучение биоэлектрической активности матки

Оценка биоэлектрической активности матки проводилась методом наружной 8-канальной электрогистерографии. Оценка биоэлектрической активности матки проводилась беременным женщинам, включенным в исследование в сроке 22⁰-36⁶ недели гестации, на протяжении 10 минут 4-кратно: при поступлении пациенток в стационар, через 2 часа от начала токолитической терапии (с учетом фармакокинетики используемого препарата), через 48 часов (по окончании курса профилактики РДС), через 7 суток (по окончании курса сохраняющей терапии в стационаре). При этом динамика изменений биоэлектрической активности матки на фоне лечения отслеживалась у одних и тех же пациенток. Женщины контрольной группы с нормально протекающей беременностью методом электрогистерографии обследовались однократно. Анализ исходных показателей ЭГГ женщин с угрожающими ПР был проведен в зависимости от исхода беременности в своевременные и преждевременные роды, а также эффективности 48-часовой токолитической терапии для женщин, родивших до 37 недель гестации (ПР в течение 48 ч от начала лечения и по истечении данного срока). ЭГГ проводилось на компьютерном многофункциональном комплексе "Нейрон - Спектр 1" ООО "НейроСофт" (г. Иваново), регистрационное удостоверение № 02262006/4136-06; сертификат соответствия № 8022132. Беременные при обследовании находились в положении полусидя. На переднюю брюшную стенку в области проекции матки накладывалась специально разработанная сетка таким образом, что верхний ее край соответствовал области дна матки, а нижний - верхнему краю лонного сочленения. При помощи мягких лент сетка фиксировалась вокруг талии пациентки. Электроды после обработки электропроводным гелем помещались на кожу под наложенную сетку в области перекреста отрезков шнура (рис.2.4, 2.5). Это позволяло получить информацию в виде электрических сигналов со всей исследуемой поверхности, передать сигнал на компьютер, где происходила его графическая регистрация и анализ. Время регистрации составляло 10 минут с последующей математической обработкой сигнала (амплитудный и спектральный анализы).

Лабораторные методы исследования

Исследования проводились в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Материалом для лабораторного исследования служила периферическая венозная кровь женщин. Забор крови осуществлялся натощак, путем пункции локтевой вены (самотеком или через вакутайнер), кровь отбирали в пробирки: по 5 мл с наполнителем КЗЭДТА для исследования на содержание адреналина и норадреналина; по 10мл, 5 мл и 2 мл с наполнителем цитрат натрия 3,8% для определения показателей гемостазиограммы, исследования агрегации тромбоцитов и проведения тромбоэластографии соответственно; по 5 мл с активатором формирования сгустка для исследования на содержание нейропептида Y, суммарных нитратов и нитритов (NOx) сероводорода (H₂S).

Пробирки с кровью центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Отделившуюся после центрифугирования плазму или сыворотку разливали в пробирки типа Эппендорф и хранили до проведения исследования на содержание адреналина, норадреналина в морозильной камере при -20⁰С, сыворотку на нейропептид Y хранили в морозильной камере при -70⁰С. Исследования крови на агрегацию тромбоцитов, гемостазиограмма, тромбоэластография, определение суммарных нитратов и нитритов, сероводорода проводилось непосредственно после забора крови.

Биохимические показатели:

1. Содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx) в сыворотке крови оценивали путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия. Определение проводили на спектрофотометре Solar PV 1251С (Беларусь). Результат выражался в мкмоль/л. [415].
2. Концентрацию сероводорода определяли в сыворотке крови по методу Qu K.et al. (2006), результат выражался в мкмоль/л [314].

3. Определение адреналина и норадреналина в плазме крови проводили с помощью набора реагентов фирмы IBL «CatCombi ELISA» (USA), методом ИФА. Полученный результат выражали в пг/мл.

4. Определение нейропептида (NPY) в плазме крови определяли с помощью набора фирмы «Peninsula» (USA), методом ИФА. Результат выражался в пмоль/л.

Определение иммуноферментным методом (ИФА) проводилось на автоматическом ридере «EL-808», USA.

Определение показателей гемостазиограммы проводили на приборе «STA Compact» (Франция) с использованием реактивов фирмы «Diagnostica Stago»:

Определяли параметры плазменного гемостаза:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), результат выражался в секундах;
- международное нормализованное отношение (МНО), результат выражался в условных единицах (у.е.);
- тромбиновое время (ТВ), результат выражался в секундах;
- уровень фибриногена, результат выражался в г/л;
- фактор Виллебранда, антитромбин III, протеин С, результат выражался в %;
- д-димер, результат выражался в мкг/мл;
- фибринолитическую активность крови оценивали по интенсивности лизиса сгустка *in vitro* в 3-х мл крови с учетом показателей образовавшейся «третьей фракции» эритроцитов и гематокрита, результат выражался в %;
- определение резистентности фактора Va к активированному протеину С проводили набором реактивов фирмы «Технология стандарт» фактор V-PC-тест, результат выражался в нормированных отношениях (НО);

- определения в плазме крови растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) проводился набором реактивов фирмы «Технология стандарт» РФМК-тест ТМ, результат выражается в мг/дл.

Тромбоэластография:

Взятие крови осуществляли стандартизированным способом венепункции для гемостазиологических лабораторных исследований с использованием 3,8% раствора цитрата натрия. Измерение параметров стабилизированной цитратом венозной крови проводили на тромбоэластографе TEG 5000 («Haemoscope Corporation», США). Исследование выполняли в течение 20 – 30 минут от момента забора крови до старта теста после рекальцификации цельной крови 0,2 М раствором хлорида кальция (20 мкл раствора и 340 мкл цитратной крови).

Для интерпретации графической информации оценивались следующие параметры ТЭГ (рис.2.6).

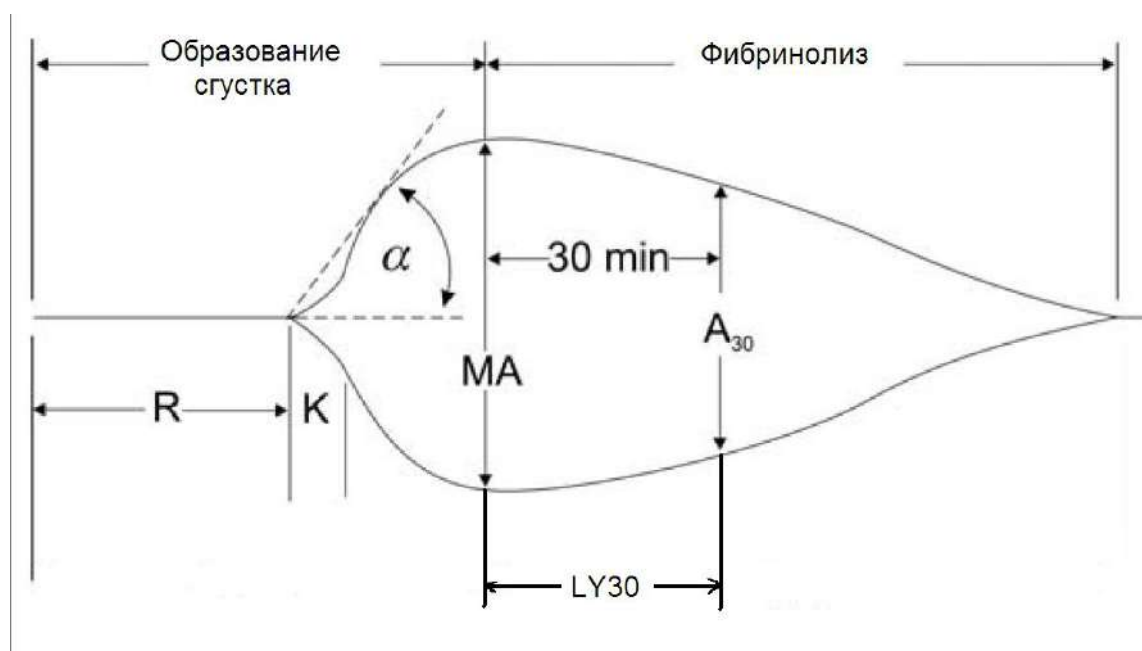


Рис.2.4. Схема тромбоэластограммы с указанием основных параметров

R – время с момента, когда образец был помещен в анализатор, до момента образования первых нитей фибрина. Показатель представляет собой характеристику энзиматической части коагуляционного каскада, отражает инициацию тромбообразования и характеризуется отрезком прямой от начала записи до расширения в 1 мм (референтные значения у взрослых в цитратной цельной крови 9–27 мин).

K – время с момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (амплитуды в 20 мм). Он отражает фазу усиления свертывания (скорость образования тромбина) и кинетику увеличения прочности сгустка (референтные значения у взрослых в цитратной цельной крови 2–9 мм).

α (Angle) – угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость роста фибриновой сети (увеличение прочности сгустка) и фазу распространения коагуляции. Показатель характеризует динамику образования фибрина и уровень фибриногена – чем быстрее происходит свертывание крови, тем больше угол, и наоборот. Референтные значения у взрослых в цитратной цельной крови 22–58°.

МА – максимальная амплитуда – отражает функциональную способность тромбоцитов, количество и качество фибриногена. МА характеризует максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством рецепторов GPII b/IIIa и отображает максимальную прочность сгустка. Максимальная амплитуда обусловлена на 80% количеством и свойствами (способностью к агрегации) тромбоцитов, на 20% – количеством образовавшегося фибрина. Референтные значения у взрослых в цитратной цельной крови 46–66 мм.

TMA – время достижения максимальной амплитуды в минутах.

G – характеризует прочность сгустка. Референтные значения взрослых составляют 3,6–8,5 dyn/cm².

E – максимальная эластичность сгустка. На эту величину влияют количество и функциональные свойства тромбоцитов. Максимальная эластичность сгустка рассчитывается по формуле $E = 100 \times MA/100 - MA$. Референтные значения у взрослых 80–180 d/sc.

CI – коагуляционный индекс, который является производным параметром от R, K, MA и угла α , он характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом. Нормальные значения для коагуляционного индекса лежат в диапазоне между -3,0 и +3,0. Положительные значения вне этого диапазона (CI >+3,0) указывают, что образец находится в состоянии гиперкоагуляции, тогда как отрицательные значения вне этого диапазона (CI < -3,0) указывают, что образец в гипокоагуляции.

LY30 – изменение площади под кривой тромбоэластограммы на 30-й минуте (MA 30 мин) по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса (прямоугольник с высотой MA), выраженное в процентах (%). Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка – лизиса.

Агрегационную функцию тромбоцитов оценивали на анализаторе агрегации тромбоцитов AP-2110 (SOLAR, Беларусь) с использованием наборов реагентов для определения агрегации тромбоцитов (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Пробирку с цитратной кровью (соотношение венозной крови и 3,8% раствора цитрата натрия 9:1) центрифугировали в течение 9 минут при комнатной температуре (19-25°C) и скорости вращения 1000об/мин, получая обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП). Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием ОТП при 3000об/мин в течение 15 мин. Функциональную активность тромбоцитов исследовали с использованием индукторов агрегации тромбоцитов: адреналина (2,5 мкг/мл), АДФ (2,5 мкг/мл), коллагена (20 мг/мл). По агрегатограмме оценивали максимальную степень агрегации тромбоцитов (максимальное светопропускание в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, вызванных действием индукторов). Результат выражали в процентах, %. Индекс адренореак-

тивности рассчитывали по соотношению агрегации тромбоцитов *in vitro*, индуцированной адреналином и АДФ.

Молекулярно-генетическое исследование

Материалом для исследования служила цельная периферическая венозная кровь из локтевой вены. Взятие крови проводилось однократно в вакуумные пластиковые пробирки типа Vacuette объёмом 4,0 мл с добавленной в качестве антикоагулянта солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). ДНК выделяли с использованием реактивов «Проба-Рапид-Генетика» («ДНК-технология», Россия).

Определение полиморфизмов генов факторов и компонентов системы гемостаза (табл.2.1) и генов, контролирующих тонус сосудистой стенки (табл.2.2) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора Real-time DT-Prime («ДНК-технология», Россия) и наборов реагентов «Кардиогенетика. Тромбофилия» и «Кардиогенетика. Артериальная гипертензия» («ДНК-технология», Россия).

Таблица 2.1

Полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>F2</i> (протромбин, фактор II свертывания крови)	11p11.2	G20210A rs1799963
<i>F5</i> (фактор V свертывания крови)	1q24.2	G1691A rs6025
<i>F7</i> (фактор VII свертывания крови)	13q34	G10976A rs6046
<i>F13A1</i> (фактор XIII свертывания крови)	6p25.1	G103T rs5985
<i>FGB</i> (фибриноген, фактор I свертывания крови)	4q31.3	G(-455)A rs1800790
<i>PAI-1</i> (серпин 1, антагонист тканевого активатора плазминогена)	7q22.1	5G(-675)4G rs1799889

<i>ITGA2</i> (α 2-интегрин, тромбоцитарный рецептор к коллагену, GpIa)	5q11.2	C807T rs1126643
<i>ITGB3</i> (β -интегрин, тромбоцитарный рецептор фибриногена, GPIIb)	17q21.32	T1565C rs5918

Таблица 2.2

Полиморфизмы генов, контролирующих состояние сосудистой стенки

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>ADD1</i> (α -аддуктин)	4p16.3	G1378T rs4961
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42.2	T704C rs699
<i>AGT</i> (ангиотензиноген)	1q42.2	C521T rs4762
<i>AGTR1</i> (рецептор ангиотензина II тип 1)	3q24	A1166C rs5186
<i>AGTR2</i> (рецептор ангиотензина II тип 2)	Xq23	G1675A rs1403543
<i>CYP11B2</i> (альдостеронсинтаза)	8q24.3	C(-344)T rs1799998
<i>GNB3</i> (бета 3 субъединица G-белка) – гуанинсвязывающий белок	12p13.31	C825T rs5443
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36.1	T(-786)C rs2070744
<i>NOS3</i> (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36.1	G894T rs1799983

Морфологическое исследование

Комплексное морфологическое исследование плацент включало: макроскопическое описание, органометрию, обзорную гистологию, иммуногистохимию и трансмиссионную электронную микроскопию (ТЭМ).

После визуализации последа определяли линейные параметры, массу пла-

цент без оболочек с культетей пуповины не более 0,5 см, а также площадь материнской поверхности по отпечатку последней на миллиметровой бумаге с последующим вычислением объема макропатологии.

Для изучения плаценты на различных уровнях структурной организации материал, иссеченный не позднее 30 минут с момента окончания родов, фиксировали в забуференном и 10% нейтральном формалине, в фиксаторах Карнуа и Караганова. Для обзорных и элективных методик фрагменты плаценты заливали в парафиновые блоки, гистологические срезы с которых окрашивали гематоксилином Эрлиха с докраской эозином, а для дифференцировки коллагеновых и эластических волокон - по пикро Маллори. Обзорная гистология проводилась по стандартной схеме исследования плаценты с определением гестационной зрелости элементов последа, с диагностикой патоморфологических изменений, оценкой компенсаторных и адаптационных реакций в плаценте и финальной констатацией наличия плацентарной недостаточности с указанием ее формы и стадии.

С целью изучения морфофункциональных особенностей структурных компонентов плаценты использовался стрептавидинбиотинпероксидазный метод по общепринятой схеме. [41, 97].

Иммуногистохимические реакции осуществляли на парафиновых срезах после предварительной демаскировки антигена путем кипячения в цитратном буфере. Эндогенную пероксидазу блокировали 1% раствором перекиси водорода. В качестве первичных антител использовались поликлональные козьиные антитела к аннексину V (R-20, s-1929 в рабочем разведении 1:200), поликлональные кроличьи антитела к Nitric Oxide Synthase, endothelial (eNOS) в разведении 1:25 фирмы Thermo scientific, USA; моноклональные мышьиные антитела к VEGF –A (клон VG1, в рабочем разведении 1:50, фирмы «Dako»). Иммуногистохимические реакции проводили с положительным и отрицательным контролями, результаты оценивались с помощью системы подсчета HistoScore с последующим определением индекса экспрессии (в пересчете на 400 клеток). Индекс экспрессии вычисляли

путем сложения показателей интенсивности окраски клеток в баллах (i), умноженных на процент позитивных клеток P(i), с последующим делением результата на 400:

$$\text{ИЭ} = \sum P(i) \cdot i / 400,$$

где i –показатель интенсивности окрашивания, выраженный в баллах (от 0 до 3); P_i – процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Ультраструктурные особенности плацент изучались в электронном трансмиссионном микроскопе [68, 150]. Для получения полутонких и ультратонких срезов биологические образцы размером 0,5 x 0,5 см фиксировали в растворе Караганова, далее обезвоживались в этанолах и ацетонах восходящей концентрации и заключались в смесь эпоксидных смол фирмы “Fluka” (Швейцария). Полутонкие срезы (1мкм), приготовленные на ультрамикротоме «Leica Ultracut UCN», окрашивались метиленовым синим в сочетании с азур II и фуксином основным. Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным раствором уранилацетата в 100% метиловом спирте с азотнокислым свинцом и изучались в электронном трансмиссионном микроскопе ЭВМ – 100АК.

2.3. Статистическая обработка данных

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 13.0 («StatSoft»).

Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее значение (M) и ошибку среднего (m), использовали t-тест Стьюдента для определения статистической значимости.

Признаки, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и границы квартилей Q₁ и Q₃ в формате Me (Q25%; Q75%). Использовали критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для определения статистической значимости в случае независимых выборок и критерий Вилкоксона при парных сравнениях.

Взаимосвязь между показателями оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена.

Различия относительных показателей определяли с использованием критерия хи-квадрат. Для количественной оценки различных факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) с использованием онлайн калькулятора OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health (Version 3.03, www.OpenEpi.com).

ROC-анализ проводили с помощью программы MedCalc v7.4.4.1.

Прогностическая значимость комплекса показателей устанавливалась при помощи метода логистической регрессии с последующей оценкой чувствительности и специфичности.

Все результаты статистической обработки считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95% уровень статистической значимости).

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки ФР УПР и СПР было проведено продольное клинико-эпидемиологическое исследование, включающее 1417 беременных женщин Ивановской области в 2013-2018 гг.

Беременным было проведено анкетирование на основании добровольного информированного согласия при постановке на учёт в женские консультации (ЖК № 1, 2, 3, 6, 7) в ранние сроки беременности, для чего была разработана специальная карта, включающая характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных условий, акушерско-гинекологический, соматический анамнез, оценку медицинской информированности.

Женщины, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: 261 женщина с развившейся угрозой ПР в течение настоящей беременности и 1156 женщин, беременность у которых протекала без УПР. Был проведен анализ течения настоящей беременности, родов и послеродового периода.

С целью выявления ФР спонтанных ПР была выделена группа беременных, у которых произошли спонтанные ПР (n=73), группу сравнения составили 1344 женщины.

3.1. Факторы риска угрожающих преждевременных родов

Результаты исследования показали, что важную роль в качестве ФР УПР играет возраст будущих родителей (табл.3.1). Негативное влияние возраста матери начинается только с 35 лет (рис.3.1). Возраст отца становится ФР УПР уже с 30 лет, но его влияние несколько меньше возраста матери.

Среди социальных и производственных факторов отрицательное влияние оказывают среднее образование женщины, физически тяжёлый труд, контакт с химическими веществами на производстве, повторный брак, вибрация на производстве (в условиях Ивановской области это, преимущественно, работа в швей-

ном производстве) (рис.3.2). Негативное влияние оказывают избыточное употребление кондитерских изделий, недостаточное употребление свежих фруктов, неудовлетворительные бытовые условия.

Из числа клинико-anamnestических признаков ФР УПР являются медицинский аборт, угрожающий аборт, генитальный эндометриоз, бесплодие, ПР в анамнезе, лейомиома матки, УПР в анамнезе, наступление беременности в результате ЭКО (рис.3.3). Риск УПР выше у повторнородящих по сравнению с первородящими. Влияние паритета родов в нашем исследовании не установлено. В группе женщин с УПР повторнородящие составили 51,7%, а в группе без УПР – 49,2%.

Риск УПР повышается при нарушениях соматического здоровья. К таким соматическим факторам относятся хронический гастрит и заболевания щитовидной железы в сочетании с низкой самооценкой своего здоровья (рис.3.4).

Ряд ФР УПР дополнительно появляется во время настоящей беременности. Так, риск УПР повышается при многоплодной беременности, ФПН, гипертензивных расстройствах, ЗРП и угрожающем аборте (рис.3.5).

Таблица 3.1

Частота встречаемости отдельных показателей у женщин с УПР и без УПР

	Группа женщин с УПР n = 261	Группа женщин без УПР n = 1156	p
Возраст родителей			
Возраст матери	29 [25; 33]	28 [25; 32]	0,06
Возраст матери > 35 лет, %	17,2 (45)	12,4 (143)	0,037
Возраст отца	31 [26; 35]	30 [26; 34]	0,12
Возраст отца > 30 лет, %	59,4 (155)	52,5 (605)	0,043
Возраст отца > 35 лет, %	30,3 (79)	23,9 (276)	0,033
Социальные и производственные факторы			
Вибрация на производстве, %	7,3 (19)	3,6 (42)	0,009

Повторный брак, %	13,0 (34)	7,4 (86)	0,007
Контакт с химическими веществами на производстве, %	8,8 (23)	5,4 (62)	0,048
Физически тяжелый труд, %	9,6 (25)	5,9 (68)	0,042
Редкое употребление фруктов, %	29,9 (78)	36,5 (422)	0,040
Неудовлетворительные бытовые условия, %	43,3 (113)	35,5 (410)	0,019
Частое употребление кондитерских изделий, %	70,1 (183)	63,5 (734)	0,043
Среднее образование женщины, %	44,1 (115)	37,3 (431)	0,044
Клинико-anamnestические факторы			
Повторнобеременные, %	71,3 (186)	61,8 (714)	0,005
Беременность в результате ЭКО, %	6,1 (16)	1,1 (13)	< 0,001
Угрожающие преждевременные роды в анамнезе, %	18,9 (35)	4,1 (29)	< 0,001
Лейомиома матки, %	2,3 (6)	0,5 (6)	0,020
Преждевременные роды в анамнезе, %	20,0 (35)	7,3 (52)	< 0,001
Бесплодие в анамнезе, %	6,9 (18)	2,9 (33)	0,005
Генитальный эндометриоз, %	13,4 (35)	7,3 (84)	0,003
Угрожающий аборт в анамнезе, %	17,3 (32)	10,0 (71)	0,010
Медицинские аборт в анамнезе, %	50,0 (93)	38,2 (273)	0,004
Соматические факторы			
Заболевания щитовидной железы, %	10,3 (27)	5,5 (63)	0,007
Хронический гастрит, %	16,9 (44)	10,2 (118)	0,004
Низкая самооценка своего здоровья, %	37,9 (99)	31,5 (364)	0,048
Особенности течения настоящей беременности			
Многоплодная беременность, %	9,6 (25)	1,6 (18)	< 0,001
Угрожающий аборт при данной беременности, %	54,4 (142)	23,9 (276)	< 0,001
Задержка роста плода при данной беременности, %	21,8 (57)	9,0 (104)	< 0,001
Гипертензивные расстройства при данной	6,1 (16)	2,3 (27)	0,005

беременности, %			
Фето-плацентарная недостаточность при данной беременности, %	39,1 (102)	27,1 (313)	< 0,001

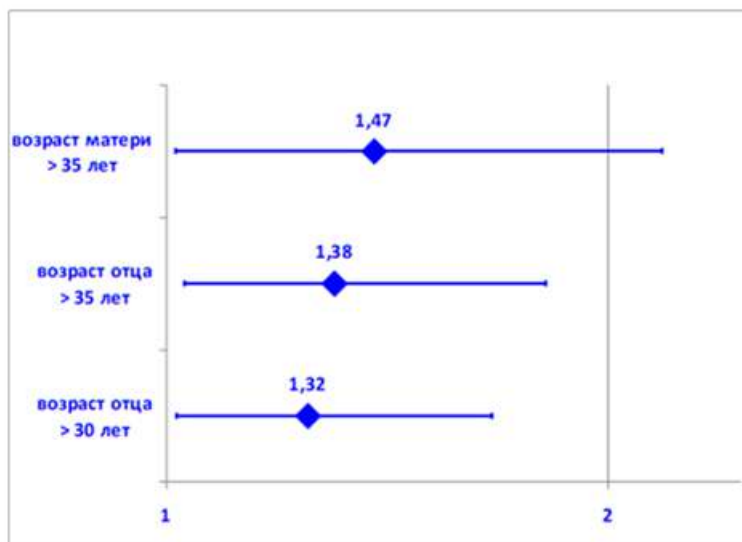


Рис.3.1. Возраст родителей как фактор риска УПР (ОШ; 95% ДИ)

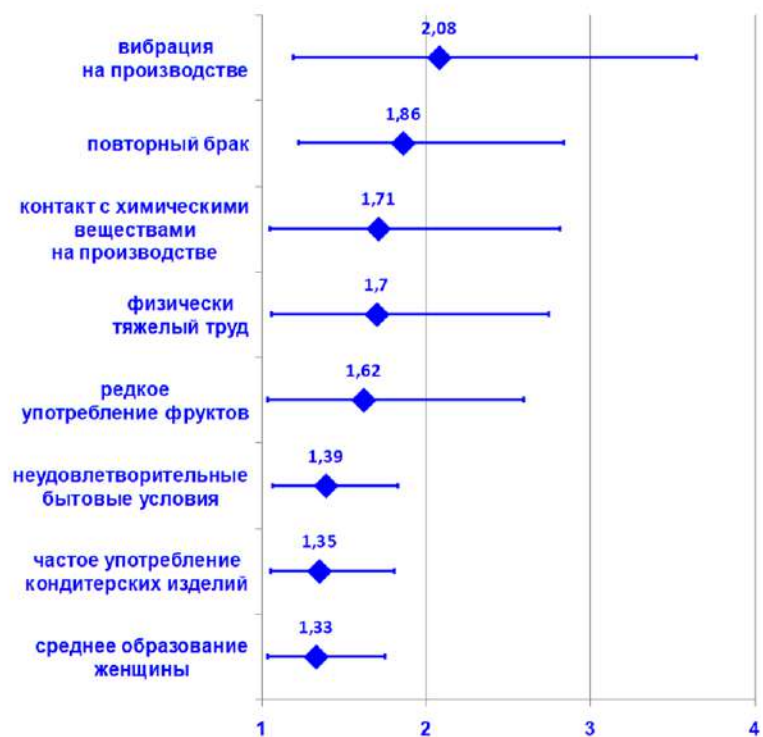


Рис.3.2. Социальные и производственные факторы риска УПР (ОШ; 95% ДИ)

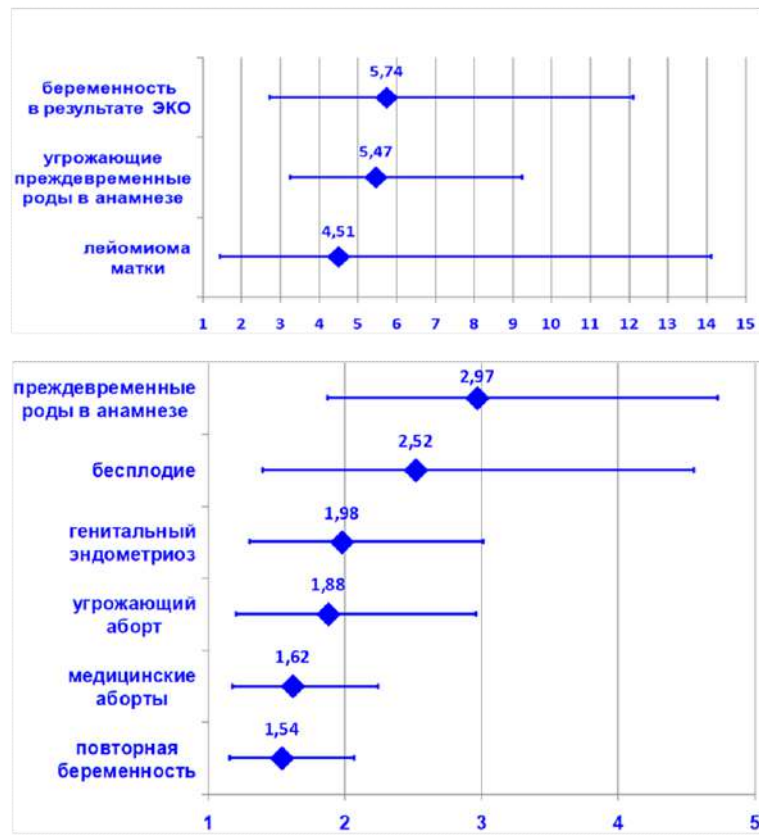


Рис.3.3. Клинико-анамнестические факторы риска УПР (ОШ; 95% ДИ)

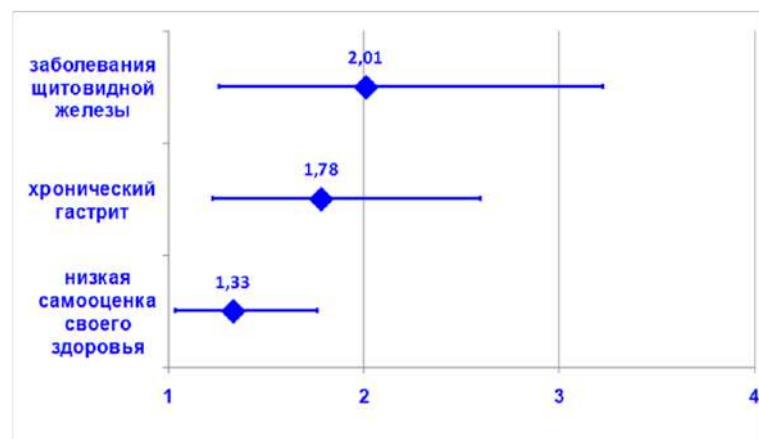


Рис.3.4. Соматические факторы риска УПР (ОШ; 95% ДИ)

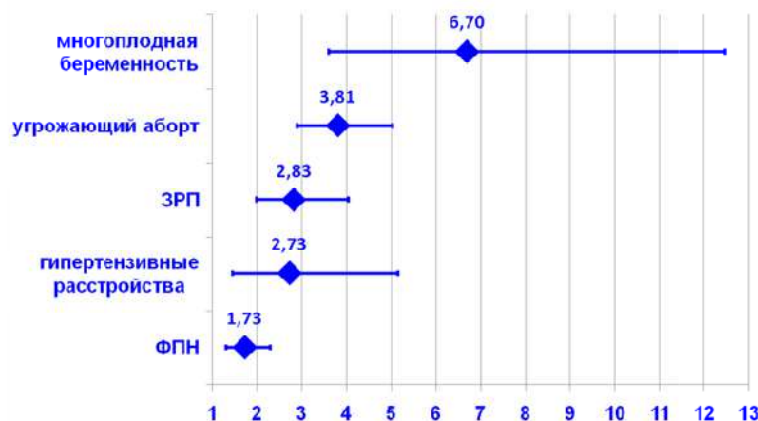


Рис.3.5. Особенности течения настоящей беременности как факторы риска УПР (ОШ; 95% ДИ)

Изучение психологического компонента гестационной доминанты показало, что чаще встречался оптимальный вариант ПКГТ как наиболее благоприятный для становления физиологического компонента доминанты беременности и родовой доминанты: у женщин с УПР в 71,3 %, у женщин без УПР – в 72,2 % случаев. Существенных различий встречаемости других, менее благоприятных типов ПКГТ (гипогестогнозический, эйфорический, тревожный, депрессивный) у обследованных женщин не выявлено.

Таким образом, на основании продольного исследования беременных женщин Ивановской области, начиная с ранних сроков гестации, всего выявлено 27 ФР УПР. Проведено ранжирование ФР УПР. Данные об отдельных факторах риска возникновения УПР, упорядоченных в соответствии с их значимостью, приведены в таблице 3.2.

Наиболее значимые из них: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, УПР в анамнезе, лейомиома матки, угрожающий аборт при настоящей беременности, ПР в анамнезе, ЗРП при настоящей беременности, гипертензивные расстройства при данной беременности, бесплодие в анамнезе, вибрация на производстве.

Таблица 3.2

Факторы риска возникновения угрожающих преждевременных родов

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Многоплодная беременность	6,70 [3,60-12,47]	I
Беременность в результате ЭКО	5,74 [2,73-12,09]	II
УПР в анамнезе	5,47 [3,24-9,23]	III
Лейомиома матки	4,51 [1,44-14,1]	IV
Угрожающий аборт при настоящей беременности	3,81 [2,88-5,03]	V
ПР в анамнезе	2,97 [1,87-4,72]	VI
ЗРП при настоящей беременности	2,83 [1,98-4,04]	VII
Гипертензивные расстройства при данной беременности	2,73 [1,45-5,15]	VIII
Бесплодие в анамнезе	2,52 [1,40-4,55]	IX
Вибрация на производстве	2,08 [1,19-3,64]	X

Среди выявленных ФР УПР присутствуют факторы, которые начинают действовать только в течение настоящей беременности (угрожающий аборт, ЗРП и гипертензивные расстройства при настоящей беременности). В связи с этим, данные факторы были исключены из перечня при разработке способа прогнозирования УПР, начиная с ранних сроков беременности. К списку факторов были добавлены факторы, характеризующиеся меньшим значением ОШ (заболевания щитовидной железы, генитальный эндометриоз и угрожающий аборт в анамнезе; табл. 3.3).

Таблица 3.3

Факторы риска возникновения угрожающих преждевременных родов
с ранних сроков беременности

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Многоплодная беременность	6,70 [3,60-12,47]	I
Беременность в результате ЭКО	5,74 [2,73-12,09]	II

УПР в анамнезе	5,47 [3,24-9,23]	III
Лейомиома матки	4,51 [1,44-14,1]	IV
ПР в анамнезе	2,97 [1,87-4,72]	V
Бесплодие в анамнезе	2,52 [1,40-4,55]	VI
Вибрация на производстве	2,08 [1,19-3,64]	VII
Заболевания щитовидной железы	2,00 [1,25-3,21]	VIII
Генитальный эндометриоз	1,98 [1,30-3,01]	IX
Угрожающий аборт в анамнезе	1,88 [1,20-2,96]	X

Для оценки прогностической значимости установленных ФР УПР произвели вычисление индивидуальных сумм баллов путем сложения ОШ для факторов, имеющих у каждой беременной, по формуле:

$ПБ = П1 * 6,70 + П2 * 5,74 + П3 * 5,47 + П4 * 4,51 + П5 * 2,97 + П6 * 2,73 + П7 * 2,52 + П8 * 2,08 + П9 * 2,00 + П10 * 1,98$, где

ПБ – прогностический балл;

П1 – многоплодная беременность (0/1);

П2 – беременность в результате ЭКО (0/1);

П3 – УПР в анамнезе (0/1);

П4 – лейомиома матки (0/1);

П5 – ПР в анамнезе (0/1);

П6 – бесплодие в анамнезе (0/1);

П7 – вибрация на производстве (0/1);

П8 – заболевания щитовидной железы (0/1);

П9 – генитальный эндометриоз (0/1);

П10 – угрожающий аборт в анамнезе (0/1).

При последующем ROC-анализе (рис.3.6) установили прогностический порог $> 1,98$. Чувствительность составила 48,3%, специфичность – 80,0%, AUC=0,662).

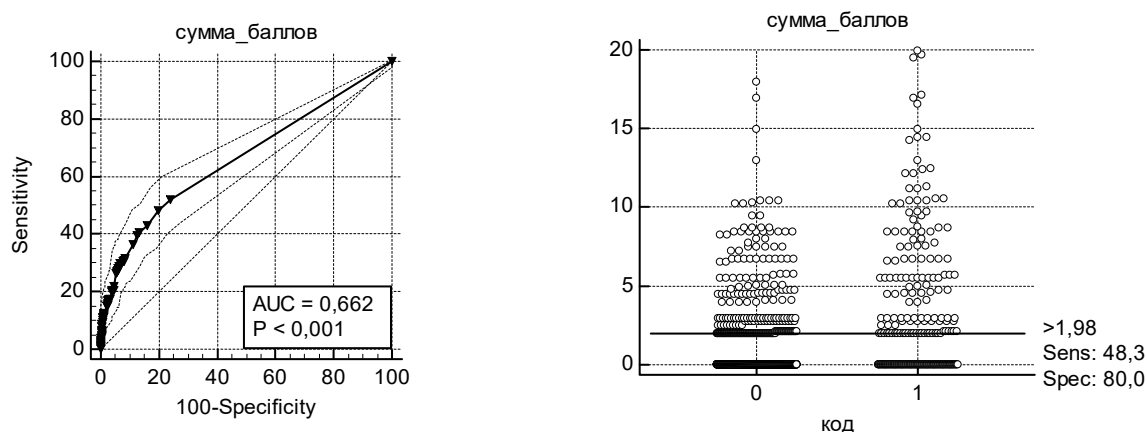


Рис.3.6. Результаты ROC-анализа прогностической значимости балльной оценки факторов риска УПР

3.2. Факторы риска спонтанных преждевременных родов

Результаты исследования показали, что важную роль в качестве фактора риска СПР играет возраст будущих родителей. Возраст беременных, у которых развились СПР, чаще превышал 25 лет (табл. 3.4). Определена значимость возраста отца в качестве фактора риска СПР с 30 лет (рис.3.7).

Таблица 3.4

Частота встречаемости отдельных показателей у женщин,
беременность которых завершилась СПР

	Спонтанные преждевременные роды N = 73	Группа сравнения N = 1344	p
Возраст родителей			
Возраст матери	30 [26; 33]	28 [25; 32]	0,01
Возраст матери > 25 лет, %	87,7 (64)	77,5 (1041)	0,04
Возраст матери > 30 лет, %	50,7 (37)	38,5 (518)	0,04
Возраст отца	33 [28; 36]	30 [26; 34]	0,006
Возраст отца > 30 лет, %	67,1 (49)	53,0 (711)	0,02
Возраст отца > 35 лет, %	37,0 (27)	24,5 (328)	0,02
Социальные и производственные факторы			

Среднее образование у матери, %	28,8 (21)	13,7 (184)	0,001
Табакокурение, %	19,2 (14)	9,6 (129)	0,01
Вибрация на рабочем месте, %	9,6 (7)	4,0 (54)	0,02
Клинико-anamнестические факторы			
Повторнобеременные, %	78,1(57)	60,1 (833)	0,007
Медицинские аборты в анамнезе, %	42,5 (31)	24,9 (335)	0,001
Вагинит в анамнезе, %	23,3 (17)	12,9 (173)	0,02
Угрожающие преждевременные роды в анамнезе, %	11,0 (8)	4,2 (56)	0,01
Преждевременные роды в анамнезе, %	17,8 (13)	5,6 (75)	<0,001
Беременность в результате ЭКО, %	9,6 (7)	1,6 (22)	<0,001
Лейомиома матки, %	4,1 (3)	0,7 (9)	0,002
Отсутствие контрацепции до беременности, %	71,2 (52)	59,4 (798)	0,04
Рождение беременной женщины недоношенной, %	13,7 (10)	6,1 (82)	0,02
Особенности течения настоящей беременности			
Многоплодная беременность, %	26,0 (19)	1,8 (24)	<0,001
Внутриутробная гипоксия при данной беременности, %	34,3 (25)	13,1 (176)	<0,001
Задержка роста плода при данной беременности, %	37,0 (27)	6,8 (91)	<0,001
Эпизод угрожающих преждевременных родов при данной беременности, %	69,9 (51)	15,6 (210)	<0,001

Установлены некоторые социальные и производственные факторы, которые повышают риск СПР (рис.3.8). Подтверждена роль табакокурения как фактора риска ПР. Установлено негативное влияние более низкого образовательного уровня матери. Женщины основной группы чаще имели среднее образование.

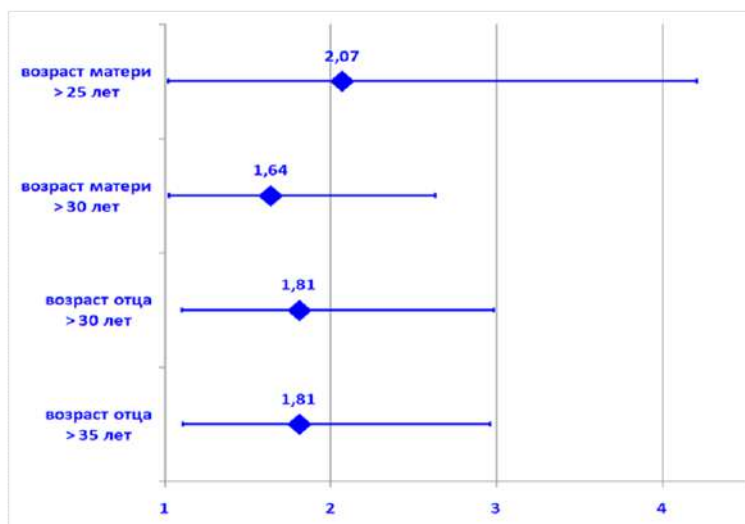


Рис. 3.7. Возраст родителей как фактор риска СПР (ОШ; 95% ДИ)

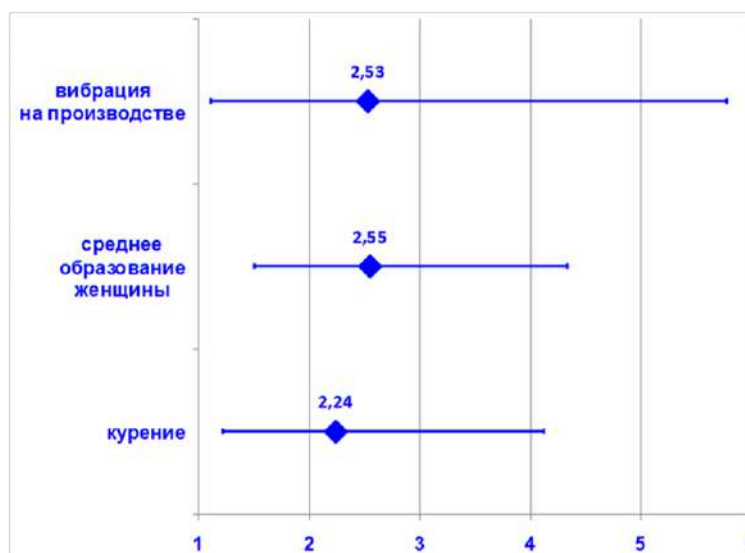


Рис.3.8. Социальные и производственные факторы риска СПР (ОШ; 95% ДИ)

В группе женщин со СПР повторнородящие составили 78,1%, а в группе сравнения – 60,1% ($p=0,007$) [ОШ 2,14 ДИ 95% 1,22-3,77].

Среди клинико-анамнестических факторов риска СПР (рис.3.9) медицинские аборт в анамнезе у беременных основной группы регистрировались чаще по сравнению женщинами группы сравнения. Вагинит в анамнезе у женщин с СПР встречался в 1,8 раза чаще по сравнению с женщинами, родившими в срок доношенной беременности. Частота угрожающих ПР в анамнезе у женщин основной группы превышала в 2,6 раза этот показатель в группе сравнения. Такая же

закономерность наблюдалась в анамнезе и по частоте произошедших ПР. Беременность в результате ЭКО увеличивала риск СПР в 6 раз.

Одним из наиболее значимым фактором риска СПР является лейомиома матки.

Определенную значимость в качестве фактора риска ПР продемонстрировало отсутствие контрацепции до беременности.

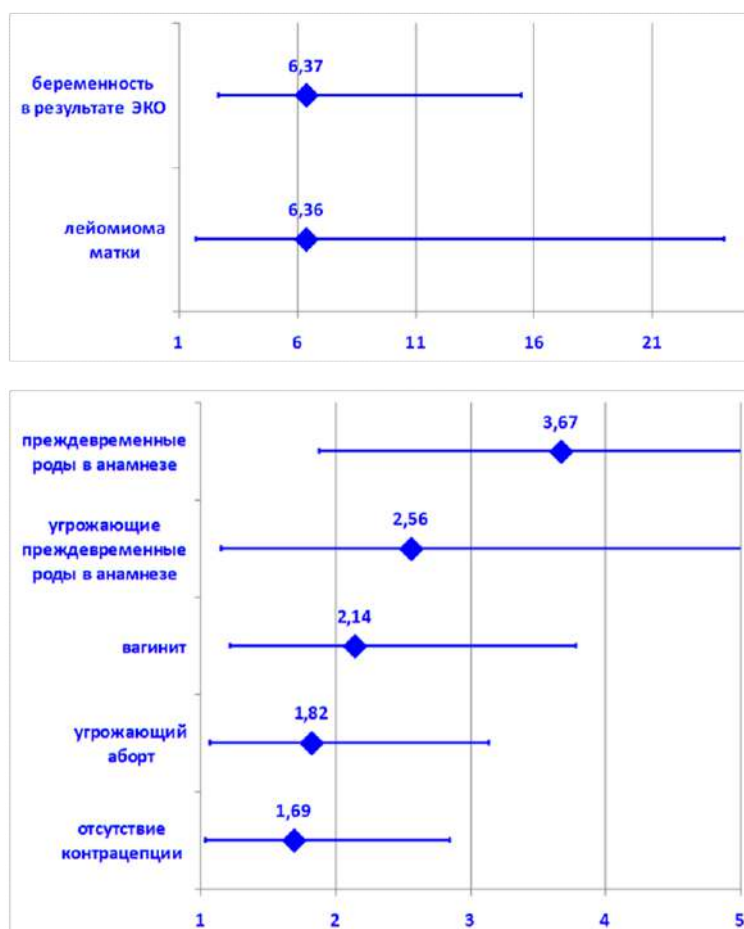


Рис. 3.9. Клинико-анамнестические факторы риска СПР (ОШ; 95% ДИ)

Важное значение имеет учёт информации о том, что беременная сама родилась недоношенной (рис.3.10).

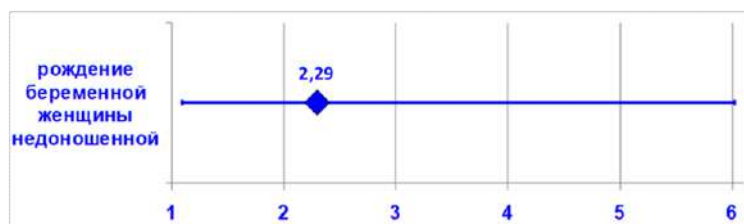


Рис. 3.10. Рождение беременной женщины недоношенной как фактор риска СПР (ОШ; 95% ДИ)

При анализе течения настоящей беременности установлено, что ряд ее осложнений являются факторами риска СПР (рис.3.11). К ним относятся внутриутробная гипоксия и задержка роста плода. Наиболее значимыми факторами риска СПР являются: многоплодная беременность и предшествующий эпизод угрожающих ПР.

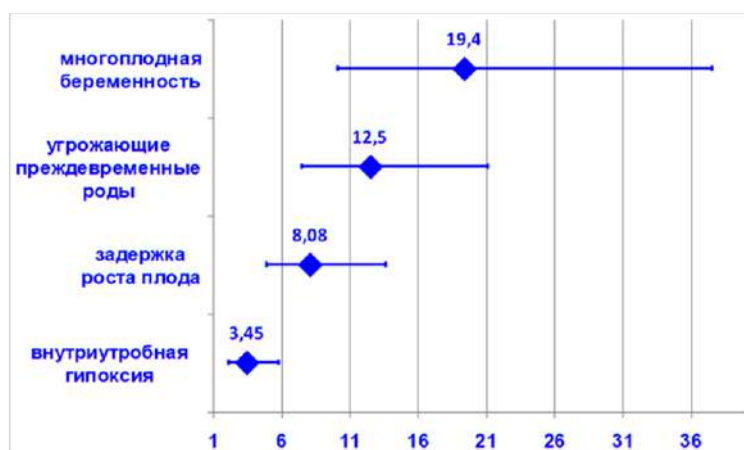


Рис. 3.11. Особенности течения настоящей беременности как факторы риска СПР (ОШ; 95% ДИ)

По сроку произошедших СПР женщины распределились следующим образом: 22⁰-33⁶ недели – 20 (27,4%), 34⁰-36⁶ недель – 53 (72,6%).

При анализе особенностей ФР СПР в зависимости от срока гестации, при котором произошли ПР существенных различий не выявлено.

Изучение психологического компонента гестационной доминанты показало, что чаще встречался оптимальный вариант ПКГТ как наиболее благоприятный для становления физиологического компонента доминанты беременности и родо-

вой доминанты: у женщин со СПР в 68,5 %, в группе сравнения – в 72,3 % случаев. Существенных различий встречаемости других, менее благоприятных типов ПКГТ (гипогестогнозический, эйфорический, тревожный, депрессивный) у обследованных женщин не выявлено.

Таким образом, на основании сплошного продольного исследования беременных женщин Ивановской области, начиная с ранних сроков гестации, выявлено 18 ФР СПР. Проведено ранжирование ФР СПР. Данные об отдельных факторах риска возникновения СПР, упорядоченных в соответствии с их значимостью, приведены в таблице 3.5.

Наиболее значимые из них: многоплодная беременность, УПР и ЗРП при настоящей беременности, беременность в результате ЭКО, лейомиома матки, ПР в анамнезе, внутриутробная гипоксия при настоящей беременности, УПР в анамнезе, среднее образование женщины, вибрация на производстве.

Таблица 3.5

Факторы риска возникновения спонтанных преждевременных родов

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Многоплодная беременность	19,4 [10,00-37,46]	I
УПР при настоящей беременности	12,5 [7,43-21,08]	II
ЗРП при настоящей беременности	8,08 [4,80-13,60]	III
Беременность в результате ЭКО	6,37 [2,63-15,44]	IV
Лейомиома матки	6,36 [1,68-24]	V
ПР в анамнезе	3,67 [1,93-6,98]	VI
Внутриутробная гипоксия при настоящей беременности	3,45 [2,08-5,74]	VII
УПР в анамнезе	2,83 [1,30-6,19]	VIII
Среднее образование женщины	2,55 [1,50-4,33]	IX
Вибрация на производстве	2,53 [1,11-5,78]	X

Среди выявленных ФР СПР присутствуют факторы, которые начинают действовать только в течение настоящей беременности (УПР, ЗРП и внутриутробная

гипоксия). В связи с этим, данные факторы были исключены из перечня при разработке способа прогнозирования УПР, начиная с ранних сроков беременности. К списку факторов были добавлены факторы, характеризующиеся меньшим значением ОШ (рождение беременной недоношенной, табакокурение, медицинские аборт в анамнезе; табл. 3.6).

Таблица 3.6

Факторы риска возникновения спонтанных преждевременных родов
с ранних сроков беременности

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Многоплодная беременность	19,4 [10,00-37,46]	I
Беременность в результате ЭКО	6,37 [2,63-15,44]	II
Лейомиома матки	6,36 [1,68-24]	III
ПР в анамнезе	3,67 [1,93-6,98]	IV
УПР в анамнезе	2,83 [1,30-6,19]	V
Среднее образование женщины	2,55 [1,50-4,33]	VI
Вибрация на производстве	2,53 [1,11-5,78]	VII
Рождение беременной недоношенной	2,44 [1,21-4,94]	VIII
Табакокурение	2,24 [1,21-4,11]	IX
Медицинские аборт в анамнезе	2,22 [1,38-3,60]	X

Для оценки прогностической значимости установленных ФР СПР производили вычисление индивидуальных сумм баллов путем сложения ОШ для факторов, имеющих у каждой беременной, по формуле:

$ПБ = П1 * 19,4 + П2 * 6,37 + П3 * 6,36 + П4 * 3,67 + П5 * 2,83 + П6 * 2,55 + П7 * 2,53 + П8 * 2,44 + П9 * 2,24 + П10 * 2,22$, где

ПБ – прогностический балл;

П1 – многоплодная беременность (0/1);

П2 – беременность в результате ЭКО (0/1);

П3 – лейомиома матки (0/1);

- П4 – ПР в анамнезе (0/1);
- П5 – УПР в анамнезе (0/1);
- П6 – среднее образование женщины (0/1);
- П7 – вибрация на производстве (0/1);
- П8 – рождение беременной женщины недоношенной (0/1);
- П9 – табакокурение (0/1);
- П10 – медицинские аборт в анамнезе (0/1).

При последующем ROC-анализе (рис.3.12) установили прогностический порог $> 2,83$. Чувствительность составила 67,1%, специфичность – 80,5% (AUC=0,778).

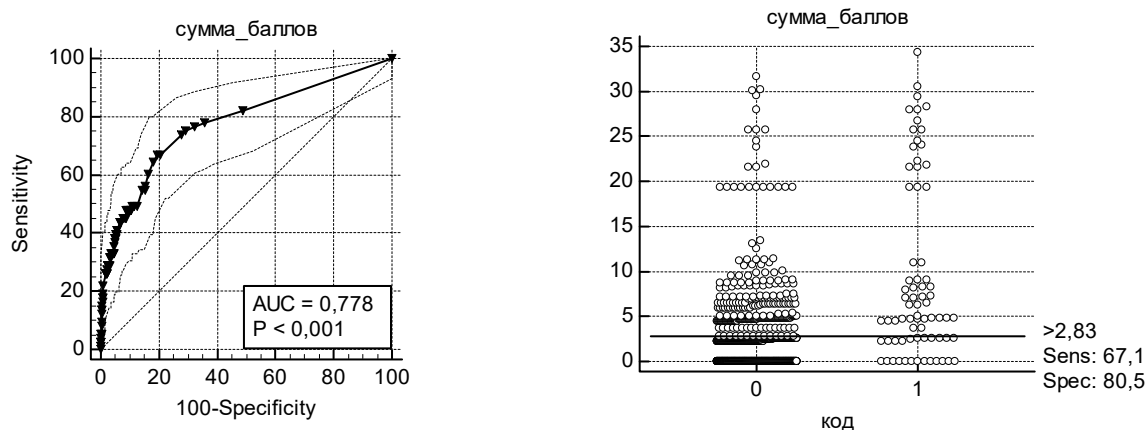


Рис.3.12. Результаты ROC-анализа прогностической значимости балльной оценки факторов риска СПР

3.3. Калькулятор риска спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель для мобильных устройств на базе Android

Для реализации возможности практического использования прогностической модели СПР разработана программа для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020661435).

Приложение устанавливается на смартфон врачом самостоятельно из магазина Google Play (рис.3.13). Запускается с экрана смартфона (рис.3.14, а, б). На соответствующем экране (рис.3.14, в, г) отмечаются ФР, имеющиеся у беременной. Приложение автоматически формирует заключение. Приложение является бесплатным.

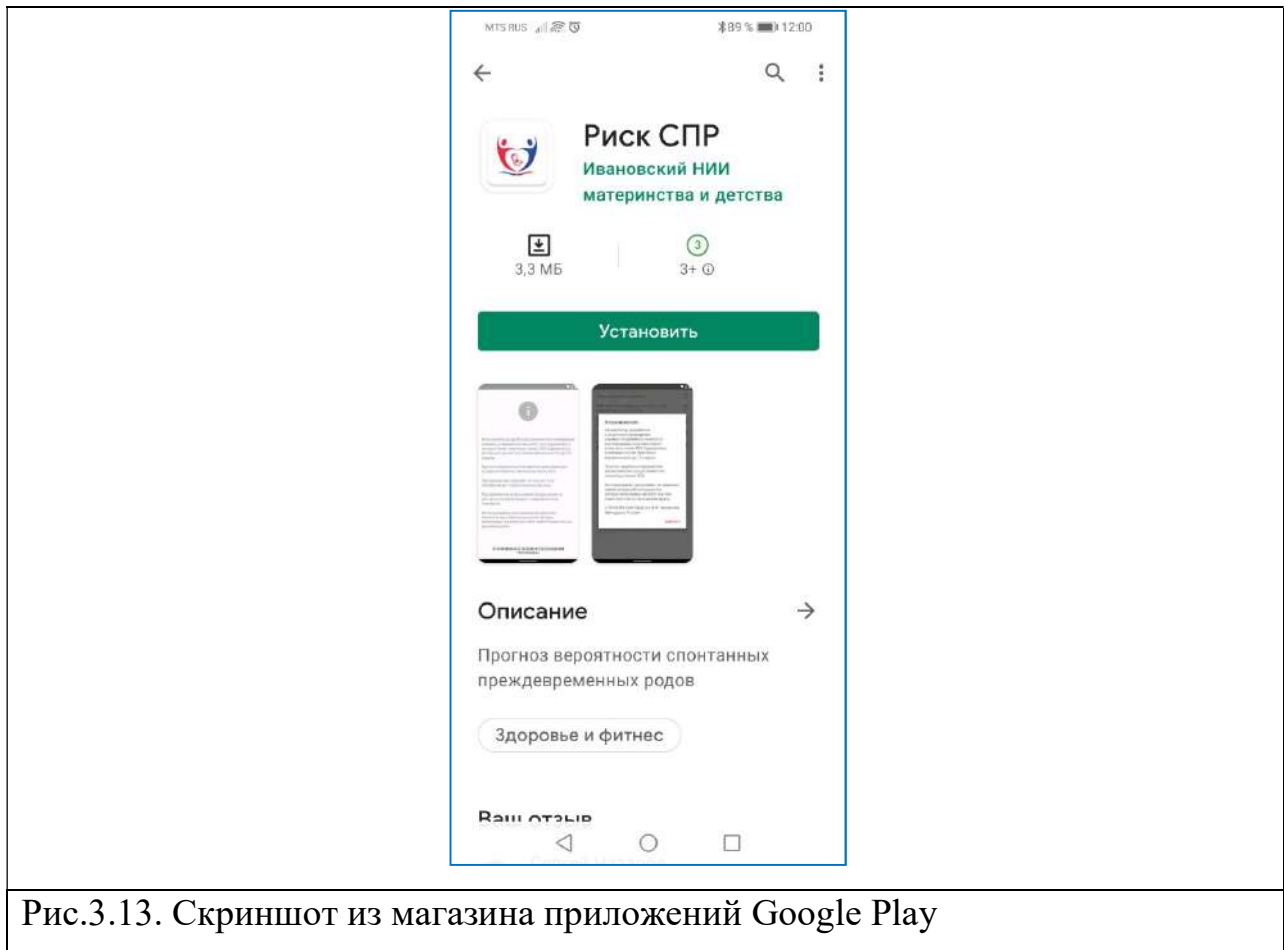
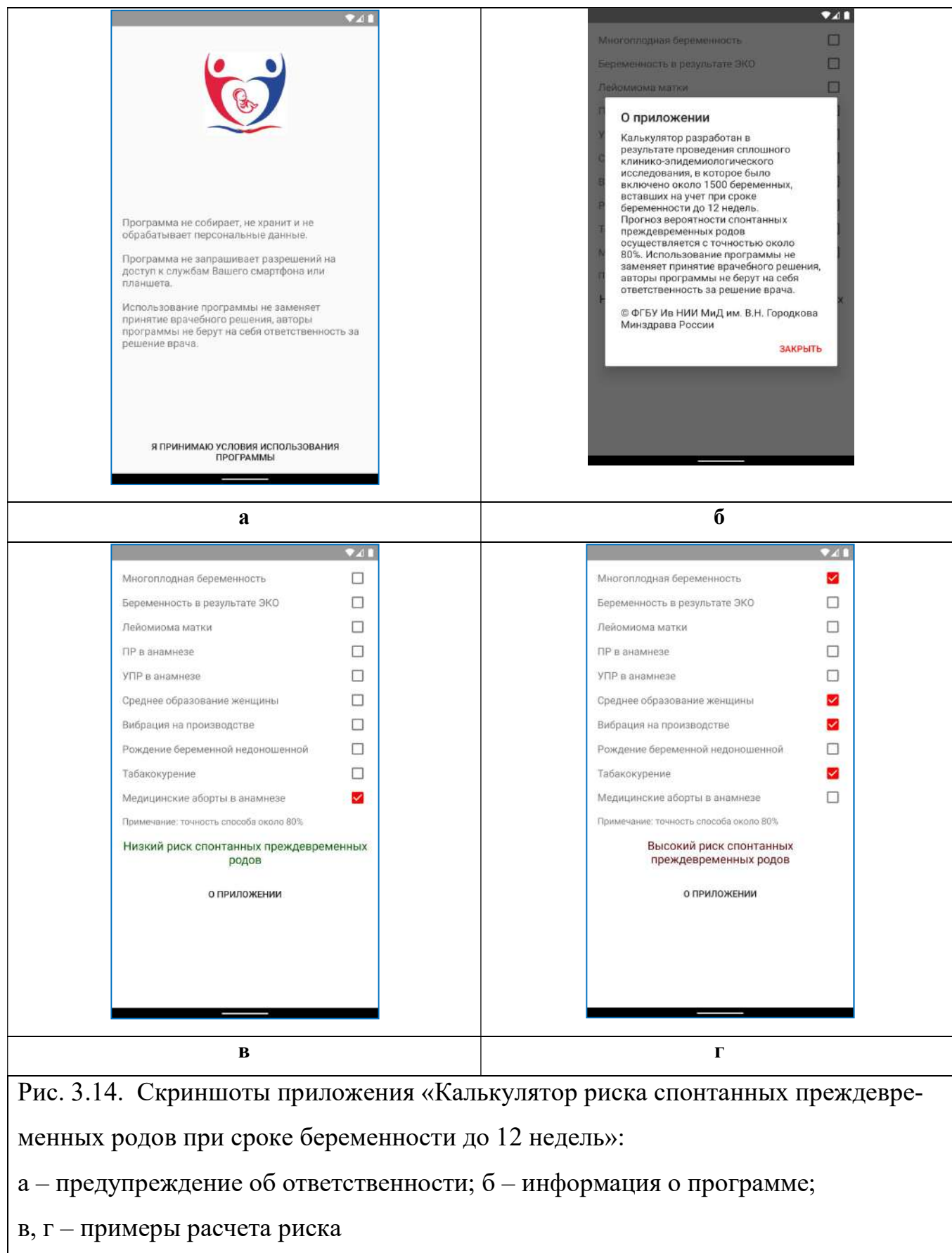


Рис.3.13. Скриншот из магазина приложений Google Play



Таким образом, по результатам клинико-эпидемиологического исследования установлено, что по данным акушерско-гинекологического анамнеза наиболее значимыми факторами риска УПР, определяемыми в ранние сроки беременности, являются: многоплодная беременность (ОШ 6,70), беременность в результате ЭКО (ОШ 5,74), УПР в анамнезе (ОШ 5,47), лейомиома матки (ОШ 4,51), ПР в анамнезе (ОШ 2,97), бесплодие в анамнезе (ОШ 2,52), генитальный эндометриоз (ОШ 1,98), угрожающий аборт в анамнезе (ОШ 1,88), медицинские аборт (ОШ 1,62) и повторная беременность (ОШ 1,54). К другим значимым факторам риска УПР относятся: вибрация на производстве (ОШ 2,08), заболевания щитовидной железы (ОШ 2,01), повторный брак (ОШ 1,86), хронический гастрит (ОШ 1,78), контакт с вредными химическими веществами (ОШ 1,71), тяжелый физический труд (ОШ 1,70), редкое употребление фруктов (ОШ 1,62), возраст матери больше 35 лет (ОШ 1,47), неудовлетворительные бытовые условия (ОШ 1,39), частое употребление кондитерских изделий (ОШ 1,35), среднее образование (ОШ 1,33), низкая самооценка своего здоровья (ОШ 1,33) и возраст отца более 30 лет (ОШ 1,32). Дополнительными факторами риска, присоединяющимися в течение настоящей беременности, являются: угрожающий аборт (ОШ 3,81), задержка роста плода (ОШ 2,83), гипертензивные расстройства (ОШ 2,73), фето-плацентарная недостаточность (ОШ 1,73).

Факторы риска СПР преимущественно совпадают с факторами риска УПР, но к ним добавляются рождение беременной женщины недоношенной (ОШ 2,44), табакокурение (ОШ 2,24), отсутствие контрацепции до беременности (ОШ 1,69).

Факторы риска УПР и СПР не имеют значимых отличий в зависимости от срока беременности (22^0 - 33^6 и 34^0 - 36^6 недель).

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

В условиях акушерской клиники федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено обследование 627 женщин со сроками беременности от 22⁰ до 36⁶ недель. У всех пациенток проанализированы исходы беременности и состояние здоровья детей в течение раннего неонатального периода.

Проведен анализ клинико-anamнестических данных 242 женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа) и 385 беременных женщин с угрожающими преждевременными родами (основная группа). Полученные данные регистрировались в специально разработанных акушерских картах.

В зависимости от исхода беременности основная группа была разделена на 2 подгруппы: своевременные роды (204 женщины) и преждевременные роды (181 женщина).

В зависимости от срока гестации ПР были разделены на 2 подгруппы: в 22⁰-33⁶ недели беременности (69 пациенток) и ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности (112 пациенток).

С учетом эффективности проводимой токолитической терапии гексапреналина сульфатом женщины с ПР были разделены на 2 подгруппы: ПР в течение первых 48 часов от начала терапии (82 человека) и ПР после 48 часов от начала терапии (99 человек).

4.1. Характеристика возрастного состава, социального статуса, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

При анализе полученных данных социально-гигиенических показателей установлено, что женщины основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (табл.4.1). Следует отметить, что исход УПР в ПР был характерен для

беременных более молодого возраста по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$).

Для женщин группы УПР был характерен более низкий уровень образования (среднее образование) по сравнению с контролем ($p=0,001$). Наиболее значимым это отличие было у пациенток, у которых произошли ПР.

При анализе социальных профессиональных групп было установлено, что среди беременных с УПР в 2 раза реже были служащие, а чаще рабочие, домохозяйки и безработные. При учете исхода беременности в ПР при УПР обращает на себя внимание минимальное число служащих и максимальное число безработных как по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$), так и по сравнению с группой УПР с исходом в СР ($p=0,001$).

Женщины с УПР и исходом в ПР в 3 раза чаще указывали на неудовлетворительные бытовые условия семьи по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$) и с группой УПР с исходом в СР ($p=0,02$).

Беременные с УПР чаще подвергались воздействию таких неблагоприятных производственных факторов как повышенная запыленность, контакт с вредными химическими веществами, пониженная температура на рабочем месте и шум. Исход беременности в ПР был ассоциирован с запыленностью, вибрационным воздействием и физически тяжелым характером труда. Следует отметить, что частое эмоциональное напряжение в процессе трудовой деятельности наблюдалось у этой группы женщин реже, чем в контроле. Продолжительность работы в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов не имела отличий в группах обследованных женщин.

У женщин с УПР был более низкий уровень дохода на одного члена семьи. Доход на уровне или ниже прожиточного минимума наблюдался чаще при исходе УПР в ПР.

Беременные, у которых УПР завершились ПР, в 2 раза реже до беременности занимались спортом и посещали бассейн. Ежедневная утренняя гимнастика и

закаливание до наступления беременности способствовали благоприятному исходу при УПР.

Полученные данные анкетирования свидетельствуют о наличии значимой связи между УПР, исходом в ПР и курением до и во время беременности, в том числе пассивным. Отказ от курения во время беременности способствовал ее пролонгации до доношенного срока при УПР.

Таблица 4.1

Социально-гигиеническая характеристика женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Возраст, социальный статус	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исхо- дом в ПР n=181
Возраст женщины, лет (Me (Q25%–Q75%))	27,0 [25,0; 31,0]	27,0 [23,0; 29,0]	26,5 [23,0; 29,0]	26,0 [21,0; 30,0]
p1				0,001
Возраст мужа, лет (Me (Q25%–Q75%))	30,0 [27,0; 34,0]	28,0 [25,0; 36,0]	28,0 [25,0; 36,0]	28,0 [26,0; 33,0]
Образование				
Среднее	16 (6,6%)	149(38,7%)	50 (24,5%)	99 (54,7%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Средне-специальное	55 (22,7%)	89 (23,1%)	56 (27,5%)	33 (18,2%)
p2				0,043
Высшее	171 (70,7%)	147 (38,2%)	98 (48,0 %)	49 (27,1%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Социальное положение				
Служащая	164 (67,8%)	131 (34,0%)	92 (45,1%)	39 (21,5%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Рабочая	61 (25,2%)	150 (39,0%)	73 (35,8%)	77 (42,5%)
p1		0,001	0,015	0,001
Домохозяйка	7 (2,9%)	44 (11,4%)	20 (9,8%)	24 (13,3%)
p1		0,001	0,002	0,001
Безработная	0 (0%)	33 (8,6%)	7 (3,4%)	26 (14,4%)
p1		0,001	0,004	0,001
p2				0,001

Предприниматель	0 (0%)	7 (1,8%)	3 (1,5%)	4 (2,2%)
p1		0,03		0,02
Учащаяся	10 (4,1%)	20 (5,2%)	9 (4,4%)	11 (6,1%)
Бытовые условия семьи				
Удовлетворительные	236 (97,5%)	366 (95,1%)	199 (97,5%)	167 (92,3%)
Неудовлетворительные	6 (2,5%)	19 (4,9%)	5 (2,5%)	14 (7,7%)
p1				0,01
p2				0,02
Неблагоприятные профессиональные факторы				
Пыль	30 (12,4%)	86 (22,3%)	33 (16,2%)	53 (29,3%)
p1		0,002		0,001
p2				0,002
Вибрация	20 (8,3%)	36 (9,35%)	10 (4,90%)	26 (14,4%)
				0,046
				0,001
Контакт с химическими веществами	33 (13,6%)	83 (21,6%)	40 (19,6%)	43 (23,8%)
p1		0,012		0,007
Недостаточное освещение	13 (5,37%)	24 (6,23%)	17 (8,33%)	7 (3,87%)
Высокая температура	23 (9,50%)	46 (11,8%)	20 (9,80%)	26 (14,4%)
Низкая температура	20 (8,26%)	53 (13,8%)	23 (11,3%)	30 (16,6%)
p1		0,036		0,009
Шум	56 (23,1%)	118 (30,6%)	59 (28,9%)	59 (32,6%)
p1		0,035		0,031
Эмоциональное напряжение	139 (57,4%)	112 (29,1%)	66 (32,4%)	46 (25,4%)
p1		0,001	0,001	0,001
Физически тяжелая работа	33 (13,6%)	66 (17,1%)	26 (12,7%)	40 (22,1%)
p1				0,022
p2				0,015
Продолжительность работы в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов, лет	3,81±0,33	3,81±0,31	4,12±0,44	3,43±0,44
Среднемесячный доход на 1 члена семьи				
Ниже прожиточного минимума	0 (0%)	20 (5,2%)	7 (3,4%)	13 (7,2%)
p1		0,001	0,004	0,001
Равен прожиточному минимуму	25 (10,3%)	90 (23,4%)	34 (16,7%)	56 (30,9%)

p1		0,001	0,049	0,001
p2				0,001
Выше прожиточного минимума	217 (89,7%)	275 (71,4%)	163 (79,9%)	112 (61,9%)
p1		0,001	0,004	0,001
p2				0,001
Образ жизни женщины до беременности				
Соблюдение режима дня	165 (68,2%)	248 (64,4%)	132 (64,7%)	116 (64,1%)
Утренняя гимнастика, закаливание	13 (5,37%)	40 (10,4%)	33 (16,2%)	7 (3,87%)
p1		0,028	0,001	
p2				0,001
Посещение спортивного зала, бассейна	50 (20,7%)	73 (19,0%)	56 (27,5%)	17 (9,39%)
p1				0,002
p2				0,001
Курение				
Курение до беременности	36 (14,9%)	135 (35,1%)	66 (32,4%)	69 (38,1%)
p1		0,001	0,001	0,001
Курение во время беременности	10 (4,13%)	92 (23,9%)	36 (17,6%)	56 (30,9%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,002
Пассивное курение	86 (35,5%)	192 (49,9%)	96 (47,1%)	96 (53,0%)
p1		0,001	0,014	0,001

p1 - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами.

При анализе заболеваемости в детском возрасте (табл.4.2) у женщин с УПР установлено, что для них характерна более высокая частота некоторых инфекционно-воспалительных заболеваний: хронический синусит и хронический пиелонефрит, частые ОРВИ.

Таблица 4.2

Состояние здоровья в детском возрасте женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами

Перенесенные заболевания	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181

Ветряная оспа	198 (81,8%)	301 (78,2%)	172 (84,3%)	129 (71,3%)
p1				0,010
p2				0.003
Коревая краснуха	89 (36,8%)	121 (31,4%)	58 (28,4%)	62 (34,3%)
Эпидемический паротит	7 (2,89%)	17 (4,42%)	13 (6,37%)	4 (2,21%)
ОРВИ более 4 раз в год	53 (21,9%)	172 (44,7%)	86 (42,2%)	86 (47,5%)
p1		0,001	0,001	0,001
Ангина	119 (49,2%)	191 (49,6%)	115 (56,4%)	76 (42,0%)
Хронический тонзиллит	33 (13,6%)	30 (7,79%)	13 (6,37%)	17 (9,39%)
Хронический синусит	0 (0%)	14 (3,64%)	7 (3,43%)	7 (3,87%)
p1		0,003	0,004	0,002
Пневмония	50 (20,7%)	73 (19,0%)	46 (22,5%)	27 (14,9%)
Хронический пиелонефрит	3 (1,24%)	33 (8,57%)	20 (9,80%)	13 (7,18%)
p1		0,001	0,001	0,002
Аллергические реакции	50 (20,7%)	73 (19,0%)	46 (22,5%)	27 (14,9%)
на пищевые продукты	26 (10,7%)	26 (6,8%)	10 (4,9%)	16 (8,8%)
на лекарственные препараты	20 (8,3%)	40 (10,4%)	33 (16,2%)	7 (3,9%)
p1			0,010	
p2				0,001
на бытовую химию	3 (1,2%)	10 (2,6%)	7 (3,4%)	3 (1,7%)
на шерсть животных	3 (1,2%)	3 (0,8%)	3 (1,5%)	0 (0%)
поллиноз	0 (0%)	3 (0,8%)	0 (0%)	3 (1,7%)

p1 - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами.

В репродуктивном возрасте в анамнезе (табл.4.3) у беременных с УПР также более часто встречались хронические воспалительные заболевания (хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический фарингит, хронический тонзиллит), анемия и аллергические заболевания. У женщин с исходом в ПР частота варикозной болезни нижних конечностей была больше в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой.

У 22,3% беременных основной группы была избыточная масса тела, у 5,7% - ожирение, что значительно превышает показатели контрольной группы. Обращает на себя внимание тот факт, что среди беременных с исходом УПР в ПР частота встречаемости дефицита массы тела была в 1,9 раза больше, чем при благоприятном исходе.

Таблица 4.3

Экстрагенитальные заболевания в репродуктивном возрасте у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложненной угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Экстрагенитальная патология	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Нейроциркуляторная дистония	50 (20,7%)	99 (25,7%)	56 (27,5%)	43 (23,8%)
Анемия до беременности	0 (0%)	14 (3,64%)	7 (3,43%)	7 (3,87%)
p1		0,003	0,004	0,002
Хронический пиелонефрит	30 (12,4%)	79 (20,5%)	53 (26,0%)	26 (14,4%)
p1		0,009	0,002	
p2				0,005
Хронический цистит	0 (0%)	26 (6,75%)	23 (11,3%)	3 (1,66%)
p1		0,001	0,001	
p2				0,001
Нефроптоз	0 (0%)	14 (3,64%)	7 (3,43%)	7 (3,87%)
p1		0,003	0,004	0,002
Хронический фарингит	3 (1,24%)	17 (4,42%)	7 (3,43%)	10 (5,52%)
p1		0,028		0,012
Хронический тонзиллит	7 (2,89%)	34 (8,83%)	17 (8,33%)	17 (9,39%)
p1		0,003	0,011	0,004
Хронический синусит	10 (4,13%)	23 (5,97%)	10 (4,90%)	13 (7,18%)
Хронический бронхит	7 (2,89%)	7 (1,82%)	3 (1,47%)	4 (2,21%)
Воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки	41 (16,9%)	56 (14,5%)	33 (16,2%)	23 (12,7%)

Заболевания щитовидной железы	13 (5,37%)	36 (9,35%)	33 (16,2%)	3 (1,66%)
p1			0,001	0,048
p2				0,001
Заболевания молочной железы	3 (1,24%)	10 (2,60%)	10 (4,90%)	0 (0%)
p1			0,022	
p2				0,007
Варикозная болезнь	20 (8,26%)	36 (9,35%)	10 (4,90%)	26 (14,36%)
p2				0,002
Заболевания глаз (миопия или гиперметропия)	59 (24,4%)	69 (18,3%)	56 (27,5%)	13 (7,18%)
p1				0,001
p2				0,001
Остеохондроз	10 (4,13%)	10 (2,60%)	7 (3,43%)	3 (1,66%)
Полостные операции в анамнезе	56 (23,1%)	79 (20,5%)	46 (22,5%)	33 (18,2%)
Тяжелые травмы (черепно-мозговые травмы, переломы крупных костей) в анамнезе	23 (9,50%)	33 (8,57%)	13 (6,37%)	20 (11,0%)
Аллергические реакции	50 (20,7%)	119 (30,9%)	79 (38,7%)	40 (22,1%)
p1		0,005	0,001	
p2				0,001
на пищевые продукты	20 (8,3%)	23 (6,0%)	20 (9,8%)	3 (1,7%)
p1				0,003
p2				0,001
на лекарственные препараты	23 (9,5%)	79 (20,5%)	53 (26,0%)	26 (14,4%)
p1		0,001	0,001	
p2				0,005
на бытовую химию	7 (2,9%)	13 (3,4%)	10 (4,9%)	3 (1,7%)
на шерсть животных	7 (2,9%)	3 (0,8%)	3 (1,5%)	0 (0%)
поллиноз	7 (2,9%)	14 (3,6%)	7 (3,4%)	7 (3,9%)
Особенности жирового обмена				
Дефицит массы тела	53 (21,9%)	53 (13,8%)	20 (9,8%)	33 (18,2%)

p1		0,008	0,001	
p2				0,017
Нормальная масса тела	155 (64,0%)	224 (58,2%)	125 (61,3%)	99 (54,7%)
Избыточная масса тела	34 (14,1%)	86 (22,3%)	43 (21,1%)	43 (23,8%)
p1		0,010		0,010
Ожирение	0 (0%)	22 (5,7%)	16 (7,8%)	6 (3,3%)
p1		0,001	0,001	0,004

p1 - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами.

Женщины основной группы имели особенности семейного статуса (табл.4.4): в 3,7 раза чаще были не замужем, в 2,1 раза чаще состояли в повторном браке и 2,9 раза в незарегистрированном. Следует отметить, что у беременных с УПР, находящихся в незарегистрированном браке, в 3,2 раза чаще наблюдался неблагоприятный исход беременности. Для женщин основной группы было характерно более раннее начало половой жизни (в среднем на 1 год) и наступление первой беременности в более молодом возрасте (в среднем ранее на 2,8 года). Эти женщины характеризовались более частым отказом от методов контрацепции. Беременные с УПР и исходом в ПР в 3,8 раза чаще использовали в качестве контрацепции ВМС по сравнению с женщинами основной группы с благоприятным исходом беременности.

При анализе менструальной функции выявлено, что у беременных с УПР отсутствовали значимые нарушения по сравнению с контрольной группой (табл.4.5). Женщины основной группы в 69,9% случаев были повторнобеременными и в 49,4% повторнородящими, что существенно чаще, чем в контрольной группе.

У повторнородящих женщин основной группы в анамнезе в 8,2 раза чаще были ПР, а у женщин, у которых настоящая беременность закончилась ПР – в 11,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Следует отметить, что у бе-

ременных с УПР и исходом в ПР в анамнезе ПР были чаще в 2,3 раза по сравнению с женщинами с УПР и благоприятным исходом беременности.

Таблица 4.4

Особенности полового поведения и семейного статуса у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Семейное положение				
Не замужем	3 (1,2%)	17 (4,4%)	7 (3,4%)	10 (5,5%)
p1		0,047	0,049	0,025
Первый брак	208 (86,0%)	241 (62,6%)	158 (77,5%)	83 (45,9%)
p1		0,028	0,001	0,001
p2				0,001
Повторный брак	13 (5,4%)	43 (11,2%)	17 (8,3%)	26 (14,4%)
p1		0,022	0,020	0,003
Незарегистрированный брак	18 (7,4%)	84 (21,8%)	22 (10,8%)	62 (34,2%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Начало половой жизни (лет)	18,2±0,24	17,2±0,18	17,4±0,24	17,0±0,27
p1		0,001	0,030	0,001
Возраст наступления 1-й беременности, лет	23,7±0,57	20,9±0,36	21,3±0,52	20,5±0,51
p1		0,001	0,001	0,001
Контрацепция до беременности				
ВМС	23 (9,50%)	13 (3,38%)	3 (1,47%)	10 (5,52%)
p1		0,002	0,001	
p2				0,028
Гормональные препараты	59 (24,4%)	66 (17,1%)	49 (24,0%)	17 (9,39%)
p1				0,001
p2				0,001
Барьерные методы	168 (69,4%)	248 (64,4 %)	142 (69,6%)	106 (58,6%)

p1				0,021
p2				0,024
«Прерванный» половой контакт	129 (53,3%)	205 (53,2%)	119 (58,3%)	86 (47,5%)
«Календарный» способ	13 (5,37%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
p1		0,001	0,027	0,002
Спермициды	3 (1,24 %)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
Не применяли методы контрацепции	23 (9,50%)	73 (19,0%)	23 (11,3%)	50 (27,6%)
p1		0,002		0,001
p2				0,001

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

У повторнородящих женщин основной группы в анамнезе в 8,2 раза чаще были ПР, а у женщин, у которых настоящая беременность закончилась ПР – в 11,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Следует отметить, что у беременных с УПР и исходом в ПР в анамнезе ПР были чаще в 2,3 раза по сравнению с женщинами с УПР и благоприятным исходом беременности.

У повторнобеременных с УПР в анамнезе в 1,5 раза чаще был медицинский аборт, у 14,9% - неразвивающаяся беременность, причем чаще у женщин с УПР с исходом в ПР.

Таблица 4.5

Особенности менструальной функции и репродуктивного здоровья женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в зависимости от исходов беременности

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Возраст менархе	13,4±0,14	13,2±0,13	13,3±0,20	13,2±0,16
Особенности менструального цикла				
установился сразу	146 (60,3%)	248 (64,4%)	117 (57,4%)	131 (72,4%)
p1				0,009

p2				0,002
установился в течение первого года	46 (19,0%)	103 (26,8%)	63 (30,9%)	40 (22,1%)
p1		0,027	0,004	
установился в течение нескольких лет	10 (4,1%)	17 (4,4%)	7 (3,4%)	10 (5,5%)
нерегулярный	40 (16,6%)	17 (4,4%)	17 (8,3%)	0 (0%)
p1		0,001	0,010	0,001
p2				0,001
длительность менструального цикла, дни	29,3±0,36	28,6±0,25	28,8±0,43	28,5±0,26
продолжительность менструации, дни	5,56±0,14	5,19±0,12	5,20±0,14	5,15±0,16
p1		0,040		
Характер менструаций				
скудная	0 (0%)	9 (2,3%)	6 (2,9%)	3 (1,7%)
p1		0,017	0,007	
умеренная	179 (74,0%)	284 (73,8%)	152 (74,5%)	132 (72,9%)
обильная	63 (26,0%)	92 (23,9%)	46 (22,6%)	46 (25,4%)
болезненная	149 (61,6%)	241 (62,6%)	125 (61,3%)	116 (64,1%)
Предменструальный синдром	122 (50,4%)	202 (52,5%)	116 (56,9%)	86 (47,5%)
Репродуктивная функция				
первобеременная	145 (59,9%)	116 (30,1%)	73 (35,8%)	43 (23,8%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,010
повторно беременная	97 (40,1%)	269 (69,9%)	131 (64,2%)	138 (76,2%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,010
первородящая	168 (69,4%)	195 (50,6%)	106 (52,0%)	89 (49,2%)
p1		0,001	0,001	0,001
повторнородящая	74 (30,6%)	190 (49,4%)	98 (48,0%)	92 (50,8%)
p1		0,001	0,001	0,001
Исходы беременностей в анамнезе у повторнородящих женщин				
	n=74	n=190	n=98	n=92
Среднее количество родов	1 [1; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]

Своевременные роды	74 (100%)	157 (82,6%)	88 (89,8%)	69 (75,0%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,011
Преждевременные роды	3 (4,05%)	63 (33,2%)	20 (20,4%)	43 (46,7%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Исходы беременностей в анамнезе у повторнوبرеменных женщин				
	n=97	n=269	n=131	n=138
Мертворождение	0 (0%)	3 (1,12%)	3 (2,29%)	0 (0%)
Медицинский аборт	33 (34,0%)	139 (51,7%)	63 (48,1%)	76 (55,1%)
p1		0,001	0,003	0,001
p2				0,024
Неразвивающаяся беременность	0 (0%)	40 (14,9%)	14 (10,7%)	26 (18,8%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,016
Самопроизвольный аборт	13 (13,4%)	59 (21,9%)	26 (19,8%)	33 (23,9%)
p1				0,046
Прерывание беременности по медицинским показаниям в позднем сроке гестации	0 (0%)	7 (2,60%)	3 (2,29%)	3 (2,17%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

Анализ гинекологического анамнеза показал, что каждая третья женщина основной группы перенесла сальпингоофорит, возникновение которого большинство пациенток связывают с началом половой жизни (табл.4.6). Частота встречаемости эндометрита у обследованных женщин не отличалась. Однако, следует отметить, что только женщины основной группы указывали на возникновение воспалительных заболеваний матки и придатков после перенесенного медицинского аборта ($p=0,010$). Воспалительные заболевания шейки матки отмечали более половины женщин в каждой группе. Беременные основной группы в 1,8 раза чаще имели в анамнезе вагинит ($p=0,001$). Частота встречаемости невоспалительных

заболеваний репродуктивной системы не имели отличий между группами обследованных женщин.

Таблица 4.6

Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Венерические заболевания, в том числе:	3 (1,24%)	16 (4,16%)	6 (2,94%)	10 (5,53%)
- Гонорея	0 (0%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
- Трихомониаз	3 (1,24%)	13 (3,38%)	6 (2,94%)	7 (3,87%)
Сальпингоофорит	53 (21,9%)	122 (31,7%)	63 (30,9%)	59 (32,6%)
p1		0,022	0,010	0,018
с началом половой жизни	50 (20,7%)	105 (27,3%)	53 (26,0%)	52 (28,7%)
после медицинского аборта	0 (0%)	14 (3,6%)	7 (3,4%)	7 (3,9%)
p1		0,010	0,009	0,007
после родов	3 (1,2%)	3 (0,8%)	3 (1,5%)	0 (0%)
Эндометрит	23 (9,5%)	47 (12,2%)	30 (14,7%)	17 (9,4%)
после медицинского аборта	0 (0%)	13 (3,4%)	3 (1,5%)	10 (5,5%)
p1		0,010	0,009	0,001
после родов	0 (0%)	10 (2,6%)	10 (4,9%)	0 (0%)
p1		0,031	0,028	
p2				0,007
Вагинит	63 (26,0%)	175 (45,5%)	92 (45,1%)	83 (45,9)
p1		0,001	0,001	0,001
Воспалительные болезни шейки матки	145 (59,9%)	224 (58,2%)	132 (64,7%)	92 (50,8%)
Генитальный эндометриоз	20 (8,26%)	23 (5,97%)	20 (9,80%)	3 (1,66%)
Миома матки малых размеров	10 (4,13%)	20 (5,19%)	10 (4,90%)	10 (5,52%)
Синдром поликистозных яичников	3 (1,24%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Бесплодие	13 (5,37%)	30 (7,79%)	23 (11,3%)	7 (3,87%)

Оперативное лечение гинекологических заболеваний	23 (9,5%)	24 (6,23%)	17 (8,33%)	7 (3,87%)
--	-----------	------------	------------	-----------

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

4.2. Характеристика течения беременности в группах наблюдений

Анализ течения настоящей беременности показал ряд особенностей (табл.4.7). Учитывая, что в основной группе женщин было больше повторнобеременных (69,9%), порядковый номер настоящей беременности составлял 2, что превышает показатель в контрольной группе (1; $p=0,001$).

Средний срок постановки на учет по поводу данной беременности не отличался в группах обследованных женщин и был меньше 12 недель. Однако, у женщин с УПР в 4,4 раза чаще отмечается поздняя постановка на учет ($p=0,001$).

У пациенток основной группы в 7,2 раза чаще отмечалась угроза прерывания беременности во II-ом триместре по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Только у женщин основной группы была диагностирована угроза прерывания беременности в III-ем триместре ($p=0,001$). Угрозу прерывания беременности в I-ом триместре чаще отмечали беременные с УПР и исходом в ПР (40,3%; $p=0,003$).

У женщин основной группы во время беременности чаще выявлены следующие осложнения: анемия (49,1%), гестационный пиелонефрит или обострение хронического (11,2%), бессимптомная бактериурия (23,4%), ОРВИ в III-ем триместре (13,0%), аппендэктомия (2,60%), частичная непрогрессирующая отслойка плаценты (7,79%).

У беременных с УПР по УЗИ чаще выявлялись в 1,6 раза признаки ФПН, в 2,1 раза задержка роста плода, в 3,3 раза маловодие.

Анализ 1-го биохимического и ультразвукового скрининговых обследований показал, что у обследованных женщин в группах не было выявлено отличий (табл.4.8).

Таблица 4.7

Особенности течения беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами и беременностью, не осложненной угрозой недонашивания.

Клинические данные	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Порядковый номер настоящей беремен- ности	1 [1; 2]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [2; 5]
p1		0,001	0,008	0,001
Срок постановки на учет в ЖК по повод- у настоящей бере- менности	9 [8; 10]	9 [7; 11]	8 [7; 11]	9 [7; 11]
Поздняя постановка на учет (позднее 12 недель)	6 (2,5%)	42 (10,9%)	21 (10,3%)	21 (11,6%)
p1		0,001	0,001	0,001
Угроза прерывания в I триместре	63 (26,0%)	126 (32,7%)	53 (26,0%)	73 (40,3%)
p1				0,003
p2				0,003
Угроза прерывания во II триместре (без учета настоящей)	13 (5,37%)	149 (38,7%)	73 (35,8%)	76 (42,0%)
p1		0,001	0,001	0,001
Угроза прерывания в III триместре (без учета настоящей)	0 (0%)	40 (10,4 %)	17 (8,33%)	23 (12,7%)
p1		0,001	0,001	0,001
Рвота беременных	69 (28,5%)	82 (21,3%)	56 (27,5%)	26 (14,4%)
p1				0,001
p2				0,003
Анемия беремен- ных	99 (40,9%)	189 (49,1%)	106 (52,0%)	83 (45,9%)
p1		0,045	0,020	
Гестационный диа- бет	3 (1,24%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Гестационный пие- лонефрит или обо-	7 (2,89%)	43 (11,2%)	23 (11,3%)	20 (11,1%)

стрение хронического				
p1		0,001	0,001	0,001
Бессимптомная бактериурия	10 (4,13%)	90 (23,4%)	40 (19,6%)	50 (27,6%)
p1		0,001	0,001	0,001
ОРВИ	162 (66,9%)	225 (58,4%)	129 (63,2%)	96 (53,0%)
p1			0,035	0,005
I триместр	79 (32,6%)	79 (20,5%)	46 (22,6%)	33 (18,2%)
p1		0,022	0,001	0,001
II триместр	99 (40,9%)	145 (37,7%)	79 (38,7%)	66 (36,5%)
III триместр	13 (5,37%)	50 (13,0%)	30 (14,7%)	20 (11,1%)
p1		0,007	0,003	0,049
Заболевания ЛОР органов	3 (1,24%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Аппендэктомия	0 (0%)	10 (2,60%)	3 (1,47%)	7 (3,87%)
p1		0,029	0,028	0,007
Отеки	20 (8,26%)	40 (10,4%)	30 (14,7%)	10 (5,52%)
Протеинурия беременных	0 (0%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Низкая плацентация в I триместре	66 (27,3%)	109 (28,3%)	56 (27,5%)	53 (29,3%)
Частичная непрогрессирующая отслойка плаценты	0 (0%)	30 (7,79%)	13 (6,37%)	17 (9,39%)
p1		0,001	0,001	0,001
Признаки ФПН по УЗИ	76 (31,4 %)	190 (49,4%)	116 (56,9%)	76 (42,0%)
p1		0,006	0,001	0,032
p2				0,005
Задержка роста плода	26 (10,7%)	86 (22,3%)	53 (26,0%)	33 (18,2%)
p1		0,002	0,001	0,040
Многоводие	20 (8,26%)	36 (9,35%)	26 (12,8%)	10 (5,52%)
p2				0,24
Маловодие	10 (4,13%)	52 (13,5%)	26 (12,8%)	26 (14,4%)
p1		0,001	0,001	0,001
Тазовое предлежание	33 (13,6%)	76 (19,7%)	43 (21,1%)	33 (18,2%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

Второе ультразвуковое скрининговое обследование показало наличие патологии у женщин с УПР: чаще в 2,5 раза гипертонус матки, в 1,5 раза - низкая плацентация, в 6,9 раз – ЗРП. Только у беременных основной группы было обнаружены: отслойка плаценты, уменьшение толщины плаценты, маловодие. У пациенток с УПР с исходом в ПР были выявлены признаки ВУИ у плода.

При проведении дополнительного биохимического обследования во II триместре с целью определения функционального состояния плаценты только у женщин основной группы обнаружено повышение уровня ХГЧ ($p=0,010$).

При проведении дополнительного ультразвукового исследования в III-ем триместре у женщин основной группы выявлены следующие патологические признаки: чаще в 18,6 раз гипертонус матки, в 4,2 раза – расширение МВП, в 1,8 раз – увеличение толщины плаценты, в 2,5 раза – маловодие.

Анализ результатов доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики показал увеличение частоты отклонений у женщин основной группы относительно контрольной во II триместре беременности – в 4 раза, в III триместре – в 5,8 раз.

Таблица 4.8

Результаты показателей биохимического, УЗ-скринингов и доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Биохимический скрининг в I триместре				
	172 (71,1%)	224 (58,2%)	125 (61,3%)	99 (54,7%)
РАРР-А↑	0 (0%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
РАРР-А↓	0 (0%)	6 (1,56%)	3 (1,47%)	3 (1,66%)
β ХГЧ↑	3 (1,24%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
p ²				0,033
β ХГЧ↓	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Дополнительное биохимическое обследование во II триместре				

	122 (50,4%)	178 (46,2%)	109 (53,4%)	69 (38,1%)
АФП ↑	10 (4,13%)	14 (3,63%)	7 (3,43%)	7 (3,87%)
АФП ↓	0 (0%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
ХГЧ ↑	0 (0%)	14 (3,63%)	7 (3,43%)	7 (3,87%)
p1		0,010	0,009	0,007
ХГЧ ↓	3 (1,24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
УЗ скрининг				
Патология 1-го УЗ скрининга	96 (39,7%)	152 (39,5%)	83 (40,7%)	69 (38,1%)
гипертонус мат- ки	23 (9,5%)	46 (12,0%)	23 (11,3%)	23 (12,7%)
предлежание хо- риона или низ- кая плацентация	66 (27,3%)	106 (27,5%)	56 (27,5%)	50 (27,6%)
отслойка, гема- тома	23 (9,5%)	27 (7,01%)	10 (4,90%)	17 (9,39%)
Патология 2-го УЗ скрининга	129 (53,3%)	254 (66,0%)	132 (64,7%)	122 (67,4%)
p1		0,004	0,002	0,005
гипертонус мат- ки	23 (9,5%)	92 (23,9%)	46 (22,6%)	46 (25,4%)
p1		0,001	0,001	0,001
низкая плацен- тация	40 (16,5%)	93 (24,2%)	43 (21,1%)	50 (27,6%)
p1		0,042	0,036	0,008
отслойка пла- центы, гематома	0 (0%)	13 (3,38%)	7 (3,43%)	6 (3,31%)
p1		0,010	0,009	0,007
расширение МВП	26 (10,7%)	46 (12,0%)	20 (9,80%)	26 (14,4%)
увеличение тол- щины плаценты	30 (12,4%)	53 (13,8%)	33 (16,2%)	20 (11,1%)
уменьшение толщины пла- центы	0 (0%)	20 (5,19%)	10 (4,90%)	10 (5,52%)
p1		0,001	0,001	0,001
многоводие	3 (1,24%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
маловодие	0 (0%)	17 (4,42%)	7 (3,43%)	10 (5,52%)
p1		0,002	0,002	0,001
признаки ВУИ у плода	20 (8,26%)	24 (6,23%)	7 (3,43%)	17 (9,39%)
p2				0,016
тазовое предле- жание	23 (9,50%)	59 (15,3%)	36 (17,7%)	23 (12,7%)

ЗРП	3 (1,24%)	33 (8,57%)	20 (9,80%)	13 (7,18%)
p1		0,001	0,001	0,004
взвесь в водах	3 (1,24%)	6 (1,56%)	3 (1,47%)	3 (1,66%)
Патология до- полнительного УЗИ в III-ем триместре	106 (43,8%)	284 (73,8%)	172 (84,3%)	112 (61,9%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
гипертонус мат- ки	3 (1,24%)	89 (23,1%)	56 (27,5%)	33 (18,2%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,043
низкая плацен- тация	7 (2,89%)	20 (5,19%)	17 (8,33%)	3 (1,66%)
отслойка пла- центы, гематома	0 (0%)	10 (2,60%)	7 (3,43%)	3 (1,66%)
p1		0,030	0,028	
расширение МВП	13 (5,37%)	86 (22,3%)	56 (27,5%)	30 (16,6%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,011
увеличение тол- щины плаценты	43 (17,8%)	125 (32,5%)	79 (38,7%)	46 (25,4%)
p1		0,003	0,001	
p2				0,007
уменьшение толщины пла- центы	13 (5,37%)	36 (9,35%)	23 (11,3%)	13 (7,18%)
многоводие	20 (8,26%)	23 (5,97%)	13 (6,37%)	10 (5,52%)
маловодие	10 (4,13%)	40 (10,4%)	23 (11,3%)	20 (11,0%)
p1		0,012	0,008	0,006
признаки ВУИ у плода	23 (9,50%)	46 (12,0%)	33 (16,2%)	13 (7,18%)
p2				0,011
тазовое предле- жание	23 (9,50%)	46 (12,0%)	23 (11,3%)	23 (12,7%)
ЗРП	26 (10,7%)	63 (16,4%)	40 (19,6%)	23 (12,7%)
НМПК во II триместре	2 (0,83%)	13 (3,38%)	3 (1,47%)	10 (5,52%)
p1		0,042		0,004
p2				0,028
I а степень на- рушений	2 (0,83%)	8 (2,08%)	3 (1,47%)	5 (2,76%)
I б степень	0 (0%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
p1				0,044
II степень	0 (0%)	2 (0,52%)	0 (0%)	2 (1,1%)

III степень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
НМПК в III триместре	7 (2,89%)	65 (16,88%)	20 (9,8%)	45 (24,86%)
p1		0,001	0,003	0,001
p2				0,001
I а степень нарушений	7 (2,89%)	52 (13,5%)	17 (8,33%)	35 (19,34%)
p1		0,001	0,011	0,001
p2				0,002
I б степень	0 (0%)	7 (1,82%)	1 (0,49%)	6 (3,31%)
p1		0,035		0,004
p2				0,038
II степень	0 (0%)	6 (1,56%)	2 (0,98%)	4 (2,21%)
p1				0,02
III степень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

Обследование на инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (ИППП), до наступления настоящей беременности прошли более половины женщин контрольной группы, что свидетельствует о высокой медицинской активности (табл.4.9). В основной группе только каждая третья пациентка была обследована на ИППП в предгравидарный период.

Учитывая более низкую медицинскую активность, у женщин основной группы методом ПЦР реже выявлены *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*, другие виды ИППП не имели отличий в группах. Методом ИФА у женщин с УПР реже были обнаружены Ig M к *Ureaplasma urealyticum*, Ig G к ВПГ. Лечение ИППП было проведено каждой 4-й женщине контрольной группы и каждой 10-й женщине основной группы.

Во время настоящей беременности охват обследования на ИППП составил 95,5% в контрольной группе и 87,5% в основной группе ($p=0,016$). У женщин с УПР методом ПЦР чаще была выявлена *Mycoplasma genitalium* ($p=0,031$), методом ИФА установлена более высокая частота выявления Ig G к *Chlamydia trachomatis* ($p=0,049$), ЦМВ ($p=0,001$) и ВПГ ($p=0,001$). Лечение выявленной ак-

тивной инфекции было проведено в 16,5% в контрольной группе и в 13,8% в основной группе.

У женщин с УПР в 2,2 раза чаще во время настоящей беременности выявлен вагинит, причем частота встречаемости выше во II-ом и III-ем триместрах. У пациенток с УПР и исходом в ПР вагинит чаще был диагностирован в I-ом и II-ом триместрах беременности. Кондиломатоз влагалища или вульвы был обнаружен только у женщин основной группы с исходом в ПР.

Таблица 4.9

Особенности инфицирования специфической микрофлорой у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в зависимости от исходов беременности

Показатель	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Обследование на ИППП в предгравидарный период	152 (62,8%)	112 (29,1%)	69 (33,8%)	43 (23,8%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,040
ПЦР	132 (54,6%)	103 (26,8%)	63 (30,9%)	40 (22,1%)
p1		0,001	0,001	0,001
<u>Chlamydia trachomatis</u>	17 (7,02%)	10 (2,6%)	10 (4,9%)	0 (0%)
p1		0,018	0,014	0,001
p2				0,007
Ureaplasma urealyticum	40 (16,5%)	10 (2,60%)	3 (1,47%)	7 (3,87%)
p1		0,001	0,001	0,001
Mycoplasma genitalium	3 (1,24%)	17 (4,42%)	10 (4,90%)	7 (3,87%)
ВПГ	7 (2,89%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВПЧ	3 (1,24%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
ИФА, Ig М и Ig А	89 (36,8%)	49 (12,7%)	36 (17,7%)	13 (7,18%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,003
<u>Chlamydia trachomatis</u>	7 (2,89%)	6 (1,56%)	3 (1,47%)	3 (1,66%)
Ureaplasma urealyticum	10 (4,13%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)

p1		0,012	0,010	0,015
ВПГ	3 (1,24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ИФА, Ig G	79 (32,6%)	40 (10,4%)	30 (14,7%)	10 (5,52%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,005
<u>Chlamydia trachomatis</u>	3 (1,24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ureaplasma urealyticum	3 (1,24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ЦМВ	7 (2,89%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
ВПГ	17 (7,02%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
p1		0,001	0,001	0,001
Лечение	59 (24,4%)	37 (9,61%)	20 (9,80%)	17 (9,39%)
p1		0,001	0,001	0,001
Контроль излеченности	50 (20,7%)	26 (6,75%)	13 (6,37%)	13 (7,18%)
p1		0,001	0,001	0,001
Обследование на ВУИ при данной беременности	231 (95,5%)	337 (87,5%)	185 (90,7%)	152 (84,0%)
p1		0,016	0,002	0,001
ПЦР	208 (86,0%)	264 (68,6 %)	148 (72,5%)	116 (64,1%)
p1		0,007	0,010	0,005
<u>Chlamydia trachomatis</u>	0 (0%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Ureaplasma urealyticum	17 (7,02%)	36 (9,35%)	16 (7,84%)	20 (11,1%)
Mycoplasma genitalium	0 (0%)	10 (2,60%)	10 (4,90%)	0 (0%)
p1		0,031	0,028	
p2				0,007
ЦМВ	0 (0%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
ИФА, Ig M и Ig A	102 (42,2%)	188 (48,8%)	96 (47,1%)	92 (50,8%)
<u>Chlamydia trachomatis</u>	10 (4,13%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
p1		0,012	0,010	0,015
Ureaplasma urealyticum	3 (1,24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ЦМВ	3 (1,24%)	7 (1,82%)	0 (0%)	7 (3,87%)
p2				0,014
ВПГ	10 (4,13%)	20 (5,19%)	13 (6,37%)	7 (3,87%)
ИФА, Ig G	86 (35,5%)	169 (43,9%)	83 (40,7%)	86 (47,5%)
p1		0,041		0,017

<u>Chlamydia trachomatis</u>	3 (1,24%)	16 (4,16%)	3 (1,47%)	13 (7,18%)
p1		0,049	0,049	0,004
p2				0,011
Ureaplasma urealyticum	3 (1,24%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
ЦМВ	13 (5,37%)	109 (28,3%)	40 (19,6%)	69 (38,1%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
ВПГ	3 (1,24%)	95 (24,7%)	26 (12,8%)	69 (38,1%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Лечение	40 (16,5%)	53 (13,8%)	30 (14,7%)	23 (12,7%)
во II триместре	30 (12,4%)	40 (10,4%)	20 (9,8%)	20 (11,0%)
в III триместре	10 (4,1%)	13 (3,4%)	10 (4,9%)	3 (1,7%)
Контроль излеченности				
Лабораторная диагностика	36 (14,9%)	50 (13,0%)	29 (14,2%)	21 (11,6%)
по УЗИ	33 (13,6%)	49 (12,7%)	29 (14,2%)	20 (11,0%)
Вагинит	43 (17,8%)	152 (39,5%)	76 (37,3%)	76 (42,0%)
p1		0,001	0,001	0,001
I триместр	20 (8,26%)	39 (10,1%)	3 (1,47%)	36 (19,9%)
p1				0,001
p2				0,001
II триместр	10 (4,13%)	69 (17,9%)	26 (12,8%)	43 (23,8%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,005
III триместр	13 (5,37%)	73 (19,0%)	50 (24,5%)	23 (12,7%)
p1		0,001	0,001	0,012
p2				0,005
Кондиломатоз влагалища, вульвы	0 (0%)	7 (1,82%)	0 (0%)	7 (3,87%)
p1				0,007
p2				0,005

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

Анализ психологической готовности к материнству показал, что у всех групп обследованных женщин преобладал оптимальный тип (табл.4.10). Однако, только у беременных с УПР были выявлены гипогестогнозический, тревожный и депрессивный типы ПКГД ($p=0,001$). Эйфорический тип ПКГД реже встречался у

женщин с УПР. Обращает на себя внимание преобладание тревожного типа ПКГД у беременных с УПР и исходом в ПР ($p=0,001$).

Таблица 4.10

Особенности психологического компонента гестационной доминанты беременных женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности (методика Добрякова И.В.)

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Оптимальный тип	191 (78,9%)	320 (82,1%)	175 (85,8%)	145 (80,1%)
Гипогестогнозический тип	0 (0%)	30 (7,8%)	13 (6,4%)	17 (9,4%)
p1		0,001	0,001	0,001
Тревожный тип	0 (0%)	33 (8,6%)	7 (3,4%)	26 (14,4%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
Эйфорический тип	69 (28,5%)	49 (12,7%)	26 (12,7%)	23 (12,7%)
p1		0,001	0,001	0,001
Депрессивный тип	0 (0%)	3 (0,8%)	0 (0%)	3 (1,7%)

p1 - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами.

При проведении сравнительного анализа клинических симптомов УПР был изучен характер боли через 2 часа от начала токолитической терапии (табл.4.11). У женщин с УПР и исходом в ПР чаще в 2,2 раза диагностировались схваткообразные боли, в 2,7 раза - более длительные боли, в 3 раза – регулярные боли. Локализация и интенсивность боли в группах не имела отличий.

Таблица 4.11

Особенности абдоминального болевого синдрома у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исходов беременности через 2 часа от начала токолитической терапии

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)			p
	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181	
Характер боли				
ноющие	262 (68,1%)	163 (79,9%)	99 (54,7%)	0,001

схваткообразные	123 (31,9%)	41 (20,1%)	82 (45,3%)	0,001
длительные	75 (19,5%)	22 (10,8%)	53 (29,3%)	0,001
короткие	42 (10,9%)	19 (9,3%)	23 (12,7%)	
нерегулярные	55 (14,3%)	25 (12,3%)	30 (16,6%)	
регулярные	59 (15,3%)	16 (7,8%)	43 (23,7%)	0,001
Локализация боли				
внизу живота	337 (87,5%)	185 (90,7%)	152 (84,0%)	
в пояснице	129 (33,5%)	76 (37,3%)	53 (29,3%)	
Интенсивность боли				
слабые	35 (9,1%)	20 (9,8%)	15 (8,3%)	
умеренные	168 (43,6%)	79 (38,7%)	89 (49,2%)	
сильные	182 (47,3%)	105 (51,5%)	77 (42,5%)	

p - достоверные отличия между подгруппами УПР, закончившихся своевременными и преждевременными родами

Самооценка болевого синдрома по шкале интенсивности боли Вонг-Бейкер не имеет диагностического значения у женщин с УПР в зависимости от исходов беременности (табл.4.12) и при оценке эффективности лечения (табл.4.13). Однако, при ПР в 22⁰ – 33⁶ недели беременности через 48 часов значение остается равным 2,00, что является показателем сохранения болевого синдрома, в отличие от женщин с УПР и исходом в СР и женщин с УПР и исходом ПР в 34⁰-36⁶ недель (табл.4.14).

Таблица 4.12

Показатели интенсивности абдоминального болевого синдрома по визуально-аналоговой 10-бальной шкале интенсивности боли Вонг-Бейкер у женщин с угрожающими ПР в зависимости от исхода беременности

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)		
	Основная группа (УПР)	УПР (в зависимости от исхода)	
		СР	ПР
до лечения	n=385	n=204	n=181
	4,00 [4,00; 6,00]	6,00 [4,00; 6,00]	4,00 [4,00; 8,00]
через 2 ч	n=385	n=204	n=181
	2,00 [2,00; 4,00]	2,00 [2,00; 4,00]	2,00 [0,00; 4,00]
через 48 ч	n=297	n=198	n=99
	0,00	0,00	0,00

	[0,00; 2,00]	[0,00; 2,00]	[0,00;2,00]
через 7 сут	n=248	n=178	n=70
	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 2,00]

Таблица 4.13

Показатели интенсивности абдоминального болевого синдрома по визуально-аналоговой 10-бальной шкале интенсивности боли Вонг-Бейкер у женщин с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)		
	УПР с исходом в СР	УПР с исходом в ПР в течение 48 ч от начала лечения	УПР с исходом в ПР по истечении 48 ч от начала лечения
до лечения	n=204	n=82	n=99
	6,00 [4,00; 6,00]	6,00 [4,00; 8,00]	4,00 [4,00; 6,00]
через 2 ч	n=204	n=82	n=99
	2,00 [2,00; 4,00]	3,00 [0,00; 6,00]	2,00 [0,00; 2,00]
через 48 ч	n=204		n=95
	0,00 [0,00; 2,00]		0,00 [0,00; 2,00]
через 7 сут	n=178		n=69
	0,00 [0,00; 0,00]		0,00 [0,00; 2,00]

Таблица 4.14

Показатели интенсивности абдоминального болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли Вонг-Бейкер у женщин с угрожающими ПР в зависимости от срока гестации в родах

Показатель	УПР с исходом в СР	УПР с исходом в ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ нед. гестации	УПР с исходом в ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ нед. гестации
до лечения	n=204	n=69	n=112
	6,00 [4,00; 6,00]	6,00 [4,00; 8,00]	4,00 [4,00; 6,00]
через 2 ч	n=204	n=69	n=108
	2,00 [2,00; 4,00]	2,00 [0,00; 6,00]	2,00 [2,00; 2,00]
через 48 ч	n=204	n=17	n=82
	0,00 [0,00; 2,00]	2,00 [2,00; 4,00]	0,00 [0,00; 2,00]
p1		0,040	

через 7 сут	n=178	n=3	n=66
	0,00 [0,00; 0,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,00 [0,00; 1,00]

p1- достоверность отличий в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в динамике (через 2 и 48 часов) на фоне токолитической терапии (табл.4.15). Через 2 часа от начала лечения у всех групп обследованных беременных в более 80% наблюдался положительный эффект.

Через 48 часов от начала токолитической терапии положительный эффект у женщин с УПР наблюдался у 71,0%. Однако, уменьшение эффективности было более выраженным в группе УПР с исходом в ПР (20,2%; p=0,008). У этих женщин наблюдалось чаще в 2,5 раза усиление болевого синдрома по сравнению с пациентками с УПР с исходом в СР.

Таблица 4.15

Динамика болевого синдрома у женщин с УПР в зависимости от исхода беременности через 2 ч и 48 ч после начала токолитической терапии

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)			p
	УПР	УПР с исходом в СР	УПР с исходом в ПР	
Через 2 ч от начала токолиза				
	n=385	n=204	n=181	
уменьшились	310 (80,5%)	165 (80,9%)	145 (80,1%)	
без изменения	58 (15,1%)	36 (17,6%)	22 (12,2%)	
усилились	17 (4,4%)	3 (1,5%)	14 (7,7%)	
Сила боли по 10-бальной шкале	2,66±0,18	2,73±0,22	2,58±0,31	
Через 48 ч от начала токолиза				
	n=297	n=198	n=99	
уменьшились	211 (71,0%)	152 (76,8%)	59 (59,6%)	0,003
без изменения	50 (16,8%)	30 (15,2%)	20 (20,2%)	
усилились	36 (12,2%)	16 (8,0%)	20 (20,2%)	0,008
Сила боли по 10-бальной шкале	1,21±0,18	1,06±0,18	1,52±0,39	

p - достоверные отличия между подгруппами УПР, закончившихся своевременными и преждевременными родами

4.3. Характеристика исходов беременности и состояния детей в раннем неонатальном периоде у обследованных женщин

Анализ исходов беременности показал (табл.4.16), что срок родов у женщин с УПР был значительно ниже (37,4) по сравнению с контрольной группой (39,1; 0,001). У беременных с УПР произошли ПР в 47% случаев в сроке от 23⁴ недель до 36⁴ недель (медиана 34,1 недели).

Роды через естественные родовые пути были чаще в основной группе (77,1%) по сравнению с контрольной группой (69,4%; $p=0,032$). ПР через естественные пути составили 85,6%, что выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) и группой женщин с УПР и исходом в СР ($p=0,001$).

Частота дородового излития околоплодных вод не отличалась в группах обследованных женщин. Только у пациенток с УПР была диагностирована слабость 1 периода родов. В группе женщин с ПР чаще отмечен длительный безводный период и короткая пуповина.

Послеродовый период у всех обследованных женщин протекал без осложнений.

Новорожденные в основной группе женщин при исходе в ПР имели меньшую оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте рождения, меньшую массу и длину тела ($p=0,001$). Мальчики чаще рождались у женщин с ПР в отличие от пациенток контрольной группы ($p=0,004$) и группы с УПР с исходом в СР ($p=0,001$).

В сроках от 23⁴ недель до 33⁶ недель появились на свет 69 детей (38,1%), с 34⁰ недель до 36⁴ недель – 112 (61,9%). При этом по массе тела новорожденные распределились следующим образом: с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) от 500 г до 999 г – 25 (13,8%), с очень низкой массой тела (ОНМТ) от 1000 до 1499 г – 18 (9,9%), с низкой массой тела (НМТ) от 1500 до 2499 г – 89 (49,2%), более 2500 г – 49 (27,1%).

У каждой второй женщины с ПР ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Летальный исход в пер-

вые 7 суток жизни имел место у 10 детей с ЭНМТ. Причинами ранней неонатальной смертности явились: у 2 - двухстороннее (нетравматическое) внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) III степени, у 2 – двухсторонняя врожденная пневмония неуточненной этиологии, у 6 – сочетание ВЖК с врожденной пневмонией.

У новорожденных у женщин основной группы по сравнению с группой контроля чаще диагностировали: асфиксию при рождении (в 2 раза), ЗРП (в 2,6 раза), неонатальную желтуху (в 2 раза), ВУИ (в 2,7 раз). У недоношенных детей чаще диагностировали врожденную пневмонию (36,5%) и гипоксически ишемические поражения ЦНС (76,2%) по сравнению с новорожденными контрольной группы и при УПР с исходом в СР. Только у новорожденных, родившихся преждевременно, диагностировали: ВЖК (47%), РДС (14,4%), ДВС-синдром (3,87%), миокардит (1,66%), энтероколит (7,18%), энцефалит (1,66%), геморрагическую болезнь новорожденных (1,10%). Каждый второй ребенок из основной группы женщин был переведен на II этап выхаживания, а недоношенные – в 79,5 % случаев.

Таблица 4.16

Исходы беременности и состояние новорожденных детей у женщин с физиологически протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)			
	Контрольная группа n=242	УПР n=385	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181
Срок беременности в родах, нед	39,1 [38,5; 40,1]	37,4 [35,1; 38,4]	38,4 [38,1; 39,5]	34,1 [30,9; 36,1]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Преждевременные ро- ды	0 (0%)	181 (47,0%)	0 (0%)	181(100%)
Своевременные роды	242 (100%)	204 (53,0%)	204 (100%)	0 (0%)
Роды через естествен- ные пути	168 (69,4%)	297 (77,1%)	142 (69,6%)	155 (85,6%)
p1		0,032		0,001
p2				0,001

1 период, ч	6,92 [5,16; 8,46]	6,0 [4,46; 7,21]	5,88 [5,0; 7,75]	6,0 [3,92; 7,0]
2 период, мин	15,0 [10,0; 15,0]	15,0 [10,0; 15,0]	15,0 [10,0; 20,0]	15,0 [10,0; 15,0]
p2				0,04
3 период, мин	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 5,0]	5,0 [5,0; 10,0]
Кесарево сечение	74 (30,6%)	88 (22,9%)	62 (30,4%)	26 (14,4%)
p1				0,001
p2				0,001
Осложнения родов				
Дородовое излитие околоплодных вод	53 (21,9%)	102 (26,5%)	56 (27,5%)	46 (25,4%)
Длительный безводный период	20 (8,26%)	23 (5,97%)	6 (2,94%)	17 (9,39%)
p2				0,028
Короткая пуповина	0 (0%)	10 (2,60%)	0 (0%)	10 (5,52%)
p1		0,028		0,001
p2				0,002
Тазовое предлежание плода	23 (9,50%)	36 (9,35%)	13 (6,37%)	23 (12,7%)
Поперечное положение плода	0 (0%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
Клинический узкий таз 2 ст.	7 (2,89%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Крупный плод	23 (9,50%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
p1		0,001	0,001	0,001
Симфизит	3 (1,24%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Дискоординация родовой деятельности	7 (2,89%)	13 (3,38%)	10 (4,90%)	3 (1,66%)
Слабость 1 периода родов	0 (0%)	13 (3,38%)	10 (4,90%)	3 (1,66%)
p1		0,011	0,009	
Слабость потуг	0 (0%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
Острая гипоксия плода	10 (4,13%)	10 (2,60%)	3 (1,47%)	7 (3,87%)
Вакуум-экстракция плода	0 (0%)	7 (1,82%)	7 (3,43%)	0 (0%)
Дефект плаценты	7 (2,89%)	20 (5,19%)	7 (3,43%)	13 (7,18%)
Плотное прикрепление плаценты	7 (2,89%)	20 (5,19%)	7 (3,43%)	13 (7,18%)
Состояние новорожденного				
Оценка по шкале Апгар				

Через 1 мин	8,0 [7,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]	8,0 [7,0; 8,0]	6,0 [4,0; 7,0]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Через 5 мин	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]	9,0 [8,0; 9,0]	7,0 [6,0; 8,0]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
рост	52,0 [51,0; 54,0]	49,0 [46,0; 51,0]	51,0 [50,0; 53,0]	45,0 [40,0; 47,0]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
вес	3300 [3100; 3650]	2800 [2270; 3260]	3210 [2900; 3700]	2245 [1640; 2500]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Окружность головы, см	35,0 [34,0; 35,0]	33,5 [32,0; 35,0]	35,0 [34,0; 35,0]	31,0 [30,0; 33,0]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Окружность груди, см	33,0 [33,0; 34,0]	31,0 [29,0; 33,0]	33,0 [32,0; 34,0]	29,0 [27,0; 30,0]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Пол				
мужской	100 (41,3%)	211 (54,8 %)	95 (46,6%)	116 (64,1%)
p1		0,004	0,006	0,001
p2				0,001
женский	142 (58,7%)	174 (45,2%)	109 (53,4%)	65 (35,9%)
p1		0,004	0,007	0,001
p2				0,001
Наблюдение ребенка после рождения				
Отделение новорож- денных акушерской клиники	238 (98,4%)	290 (75,3%)	204 (100%)	86 (47,5%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,001
ОРИТН	4 (1,6%)	95 (24,7%)	0 (0%)	95 (52,5%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Умерли в раннем не- онатальном периоде	0 (0%)	10 (2,6%)	0 (0%)	10 (5,5%)
p1		0,028		0,001
p2				0,003

Умерли в неонатальном периоде	0 (0%)	20 (5,2%)	0 (0%)	20 (11%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Диагноз новорожденного				
Асфиксия	17 (7,02%)	53 (13,8%)	33 (16,2 %)	20 (11,1%)
p1		0,026	0,013	
Внутриутробная гипоксия	56 (23,1%)	122 (31,7%)	72 (35,3 %)	50 (27,6%)
ЗРП	13 (5,37%)	53 (13,8%)	27 (13,2%)	26 (14,4%)
p1		0,002	0,001	0,003
малый к ГВ (симметричный тип)	13 (5,37%)	43 (11,2%)	20 (9,8%)	23 (12,7%)
p1		0,025	0,020	0,012
маловесный к ГВ (асимметричный тип)	0 (0%)	10 (2,6%)	6 (2,9%)	4 (2,2%)
p1		0,030	0,028	0,020
РДС новорожденного	0 (0%)	26 (6,75%)	0 (0%)	26 (14,4%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Врожденная пневмония	7 (2,89%)	69 (17,9 %)	3 (1,47%)	66 (36,5%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Гипоксически ишемическое поражение ЦНС	63 (26,0%)	191 (49,6%)	53 (26,0%)	138 (76,2%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
гипертензивный синдром	53 (21,9%)	82 (21,3%)	40 (19,6%)	42 (23,2%)
синдром угнетения	10 (4,1%)	109 (28,3%)	13 (6,4%)	96 (53,0%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Нетравматические ВЖК	0 (0%)	92 (23,9%)	0 (0%)	85 (47,0%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
2х-сторонние ВЖК	0 (0%)	30 (7,79%)	0 (0%)	30 (16,6%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Неонатальная желтуха	33 (13,6%)	109 (28,3%)	53 (26,0%)	56 (30,9%)
p1		0,001	0,001	0,001
ГБН по АВО	0 (0%)	3 (0,78%)	3 (1,47%)	0 (0%)
ДВС-синдром	0 (0%)	7 (1,82%)	0 (0%)	7 (3,87%)
p1				0,007

p2				0,014
ВУИ	30 (12,4%)	129 (33,5%)	40 (19,6%)	89 (49,2%)
p1		0,001	0,010	0,001
p2				0,001
Миокардит	0 (0%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
Энтероколит	0 (0%)	13 (3,38%)	0 (0%)	13 (7,18%)
p1		0,009		0,001
p2				0,001
Энцефалит	0 (0%)	3 (0,78%)	0 (0%)	3 (1,66%)
Открытые фетальные коммуникации (ОФК)	13 (5,37%)	63 (16,4%)	2 (0,98%)	59 (32,6%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
в т.ч. открытое овальное окно (ООО)	10 (4,13%)	59 (15,3%)	2 (0,98%)	56 (30,9%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Повреждения шейного отдела позвоночника	0 (0%)	5 (1,30%)	5 (2,45%)	0 (0%)
Геморрагическая болезнь новорожденного	0 (0%)	2 (0,52%)	0 (0%)	2 (1,10%)
Дисплазия тазобедренных суставов	0 (0%)	4 (1,04%)	4 (1,96%)	0 (0%)
Выписка ребенка из роддома				
	n=242	n=365	n=204	n=161
На ___сутки жизни	5,0 [5,0; 6,0]	6,0 [5,0; 7,0]	5,0 [4,0; 7,0]	7,0 [5,0; 9,0]
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Под амбулаторное наблюдение	231 (95,5%)	205 (56,2%)	172 (84,3%)	33 (20,5%)
p1		0,001		0,001
p2				0,001
На II этап выхаживания	11 (4,5%)	160 (43,8%)	32 (15,7%)	128 (79,5%)
p1		0,001	0,012	0,001
p2				0,001

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

4.4. Факторы риска преждевременных родов у обследованных женщин

При проведении сравнительного анализа клинических данных у беременных с УПР в зависимости от исходов родов было выявлено 24 фактора риска ре-

лизации ПР (табл.4.17). При выполнении ранжирования установлены 10 наиболее значимых предикторов ПР. Лидирующее место занимают: вагинит в I триместре, тревожный тип гестационной доминанты, статус безработной у женщины, незарегистрированный брак, применение ВМС до беременности (табл.4.18).

Таблица 4.17

Сравнительный анализ клинических данных у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)		p	ОШ с ДИ 95%
	УПР с исходом в СР n=204	УПР с исходом в ПР n=181		
Среднее образование	50 (24,5%)	99 (54,7%)	0,001	3,72 [2,41-5,73]
Статус безработной у женщины	7 (3,4%)	26 (14,4%)	0,001	4,72 [2,00-11,2]
Неудовлетворительные бытовые условия семьи	5 (2,5%)	14 (7,7%)	0,02	3,34 [1,18-9,46]
Неблагоприятные профессиональные факторы				
Пыль	33 (16,2%)	53 (29,3%)	0,002	2,15 [1,31-3,51]
Вибрация	10 (4,90%)	26 (14,4%)	0,001	3,25 [1,52-6,95]
Физически тяжелая работа	26 (12,7%)	40 (22,1%)	0,015	1,94 [1,13-3,37]
Среднемесячный доход на 1 члена семьи				
равен или ниже прожиточного минимума	41 (20,1%)	69 (38,1%)	0,001	2,45 [1,55-3,86]
Курение				
во время беременности	36 (17,6%)	56 (30,9%)	0,002	2,09 [1,30-3,37]
Экстрагенитальные заболевания в анамнезе в репродуктивном возрасте				
Варикозная болезнь	10 (4,90%)	26 (14,36%)	0,002	3,25 [1,52-6,95]
Особенности жирового обмена				
Дефицит массы тела	20 (9,8%)	33 (18,2%)	0,017	2,05 [1,13-3,72]
Семейное положение				

Незарегистрированный брак	22 (10,8%)	62 (34,2%)	0,001	4,31 [2,52-7,39]
Контрацепция				
ВМС	3 (1,47%)	10 (5,52%)	0,028	3,92 [1,06-14,5]
Не применяли методы контрацепции	23 (11,3%)	50 (27,6%)	0,001	3,00 [1,75-5,17]
Репродуктивная функция				
Повторно беременная	131 (64,2%)	138 (76,2%)	0,010	1,79 [1,15-2,79]
ПР в анамнезе	20 (20,4%)	43 (46,7%)	0,001	2,87 [1,61-5,09]
Медицинский аборт в анамнезе	63 (48,1%)	76 (55,1%)	0,024	1,62 [1,07-2,46]
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	14 (10,7%)	26 (18,8%)	0,016	2,28 [1,15-4,51]
Особенности течения данной беременности				
Угроза прерывания в I триместре	53 (26,0%)	73 (40,3%)	0,003	1,93 [1,25-2,96]
УЗ признаки ВУИ у плода	7 (3,43%)	17 (9,39%)	0,016	2,92 [1,18-7,21]
Отсутствие обследования на ИППП в предгравидарный период	135 (66,2%)	138 (76,2%)	0,030	1,64 [1,05-2,57]
Вагинит в I триместре	3 (1,47%)	36 (19,9%)	0,001	16,6 [5,03-55,1]
Вагинит во II триместре	26 (12,8%)	43 (23,8%)	0,005	2,13 [1,25-3,64]
Тревожный тип гестационной доминанты	7 (3,4%)	26 (14,4%)	0,001	4,72 [2,00-11,2]
Мужской пол плода	95 (46,6%)	116 (64,1%)	0,001	2,05 [1,36-3,09]

Таблица 4.18

Факторы риска преждевременных родов у женщин с угрожающими преждевременными родами

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Вагинит в I триместре	16,6 [5,03-55,1]	I
Тревожный тип гестационной доминанты	4,72 [2,00-11,2]	II
Статус безработной у женщины	4,72 [2,00-11,2]	III
Незарегистрированный брак	4,31 [2,52-7,39]	IV
Применение ВМС	3,92 [1,06-14,5]	V

Среднее образование	3,72 [2,41-5,73]	VI
Неудовлетворительные бытовые условия семьи	3,34 [1,18-9,46]	VII
Вибрация на рабочем месте	3,25 [1,52-6,95]	VIII
Варикозная болезнь нижних конечностей	3,25 [1,52-6,95]	IX
Отсутствие контрацепции до беременности	3,00 [1,75-5,17]	X

При проведении сравнительного анализа клинических данных у беременных с УПР в зависимости от срока гестации было выявлено 7 факторов риска реализации ПР (табл.4.19). При выполнении ранжирования установлено, что наиболее значимыми предикторами ПР в 22⁰-33⁶ недель гестации являются: предшествующий эпизод УПР с госпитализацией за 2 недели до момента настоящего обследования, контакт с химическими веществами в ходе профессиональной деятельности, ОРВИ в I триместре беременности (табл.4.20).

Таблица 4.19

**Сравнительный анализ клинических данных у женщин
с преждевременными родами в зависимости от срока гестации**

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)		p	ОШ
	ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ недель гестации n=69	ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ недель гестации n=112		
Контакт с химическими веществами в профессиональной деятельности	30 (43,5%)	13 (11,6%)	0,001	5,86 [2,77-12,4]
Коревая краснуха в детстве	36 (52,2%)	26 (23,2%)	0,001	3,61 [1,89-6,88]
Угроза прерывания в I триместре	40 (58,0%)	33 (29,5%)	0,001	3,3 [1,76-6,18]
ОРВИ в I триместре	23 (33,3%)	10 (8,93%)	0,001	5,1 [2,25-11,6]
Маловодие на дополнительном УЗИ в III-ем триместре	13 (18,9%)	7 (6,25%)	0,009	3,48 [1,31-9,23]
Эпизод лечения в стационаре УПР за 2 недели до настоящего поступления	30 (43,5%)	13 (11,6%)	0,001	5,86 [2,77-12,4]
Женский пол плода	39 (56,5%)	26 (23,2%)	0,001	4,3 [2,25-8,21]

Таблица 4.20

Факторы риска ПР в 22⁰-33⁶ недель гестации у женщин с угрозой недонашивания беременности

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Предыдущий эпизод УПР с госпитализацией за 2 недели до момента обследования	5,86 [2,77-12,4]	I
Контакт с химическими веществами в профессиональной деятельности	5,86 [2,77-12,4]	II
ОРВИ в I триместре	5,1 [2,25-11,6]	III
Плод женского пола	4,3 [2,25-8,21]	IV
Коревая краснуха у женщины в детстве	3,61 [1,89-6,88]	V
Маловодие на дополнительном УЗИ в III-ем триместре	3,48 [1,31-9,23]	VI
Угроза прерывания настоящей беременности в I триместре	3,3 [1,76-6,18]	VII

При проведении сравнительного анализа клинических данных у беременных с УПР в зависимости от эффективности токолитической терапии было выявлено 6 факторов риска реализации ПР (табл.4.21). При выполнении ранжирования установлено, что наиболее значимыми предикторами ПР в первые 48 часов являются: длительные, схваткообразные, регулярные боли через 2 часа от начала токолитической терапии (табл.4.22).

Таблица 4.21

Сравнительный анализ клинических данных у женщин с преждевременными родами в зависимости от эффективности токолитической терапии в ближайшие 48 ч от начала лечения

Показатель	Группы женщин (число наблюдений и %)		p	ОШ с ДИ 95%
	ПР в пределах 48 ч от начала лечения n=82	ПР позднее 48 ч от начала лечения n=99		
Контакт с химическими веществами в профессиональной деятельности	33 (40,2%)	10 (10,0%)	0,001	6,00 [2,72-13,2]
Уровень жизни семьи равен или ниже прожиточного минимума	46 (56,1%)	23 (23,2%)	0,001	4,22 [2,23-8,00]

Вагинит при беременности	50 (61,0%)	26 (26,3%)	0,001	4,39 [2,37-8,24]
Схваткообразные боли через 2 часа от начала токолитической терапии	56 (68,3%)	26 (26,3%)	0,001	6,05 [3,17-11,5]
Длительные боли через 2 часа от начала токолитической терапии	40 (48,8%)	13 (13,1%)	0,001	6,3 [3,05-13,0]
Регулярные боли через 2 часа от начала токолитической терапии	33 (40,2%)	10 (10,1%)	0,001	6,00 [2,72-13,2]

Таблица 4.22

Факторы риска неэффективности токолитической терапии и реализация угрожающих преждевременных родов в течение 48 часов от начала лечения

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
Длительные боли	6,3 [3,05-13,0]	I
Схваткообразные боли внизу живота	6,05 [3,17-11,5]	II
Регулярные боли	6,00 [2,72-13,2]	III
Контакт с химическими веществами в профессиональной деятельности	6,00 [2,72-13,2]	IV
Вагинит при беременности	4,39 [2,37-8,24]	V
Уровень жизни семьи равен или ниже прожиточного минимума	4,22 [2,23-8,00]	VI

Факторы риска ПР у женщин с УПР в зависимости от срока произошедших родов и эффективности токолитической терапии в большинстве различны. Однако, такой ФР как контакт с химическими веществами в профессиональной деятельности характерен как для развития ПР в 22⁰-33⁶ недель гестации, так и для прогноза эффективности токолитической терапии.

Таким образом, по результатам клинического исследования факторами реализации риска СПР у женщин с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии на фоне токолитической терапии являются: вагинит в I триместре (ОШ 16,6), тре-

вожрый тип гестацiонной доминанты (ОШ 4,72), статус безработной у женщины (ОШ 4,72), незарегистриванный брак (ОШ 4,31), применение ВМС (ОШ 3,92), среднее образование (ОШ 3,72), неудовлетворительные бытовые условия семьи (ОШ 3,34), вибрация на рабочем месте (ОШ 3,25), варикозная болезнь (ОШ 3,25), отсутствие контрацепции (ОШ 3,00).

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

С целью объективной оценки состояния автономной нервной системы в работе были использованы инструментальные методы исследования: анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) и изучение вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональных проб (с задержкой дыхания и холодной).

5.1. Вариабельность сердечного ритма

С целью объективной оценки состояния автономной нервной системы в работе был использован анализ вариабельности ритма сердца (ВРС).

Проведен сравнительный анализ показателей ВРС у 30 небеременных женщин, 59 – с физиологическим течением беременности и 25 беременных с УПР.

При математическом анализе спектрограмм с использованием преобразования Фурье установлено, что при беременности происходит значимое снижение общей мощности спектра частот (ТР, мс²/Гц). При УПР это снижение более выражено, значимо отличается от показателя у женщин с физиологическим течением беременности и свидетельствует о дефиците симпатических влияний на сердце (рис.5.1).

Таблица 5.1

Показатели ВРС у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами

Показатели	Небеременные женщины (группа сравнения) N=30	Контрольная группа женщин N=59	Основная группа женщин (УПР) N=25
Показатели спектрограммы			
ТР, мс ² /Гц	3881,5 [2359; 5297]	1659 [934; 2902]	1174 [522; 1849]
p1		0,001	0,001
p2			0,048
VLF, мс ² /Гц	968 [632; 1776]	799 [407; 1214]	531 [307; 967]

	p=,798	p=,002	p=,310	p=,049	p=,000	p= ---	p=,000	p=,011	p=,000
%VLF	,0624	-,3066	,2656	-,4078	-,6087	,5762	1,0000	-,3296	-,9174
	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59
	p=,639	p=,018	p=,042	p=,001	p=,000	p=,000	p= ---	p=,011	p=0,00
%LF	-,0539	-,1803	-,3743	,1570	-,0944	,3299	-,3296	1,0000	-,0733
	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59
	p=,685	p=,172	p=,003	p=,235	p=,477	p=,011	p=,011	p= ---	p=,581
%HF	-,0433	,4006	-,1220	,3655	,6833	-,7478	-,9174	-,0733	1,0000
	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59	N=59
	p=,745	p=,002	p=,357	p=,004	p=,000	p=,000	p=0,00	p=,581	p= ---

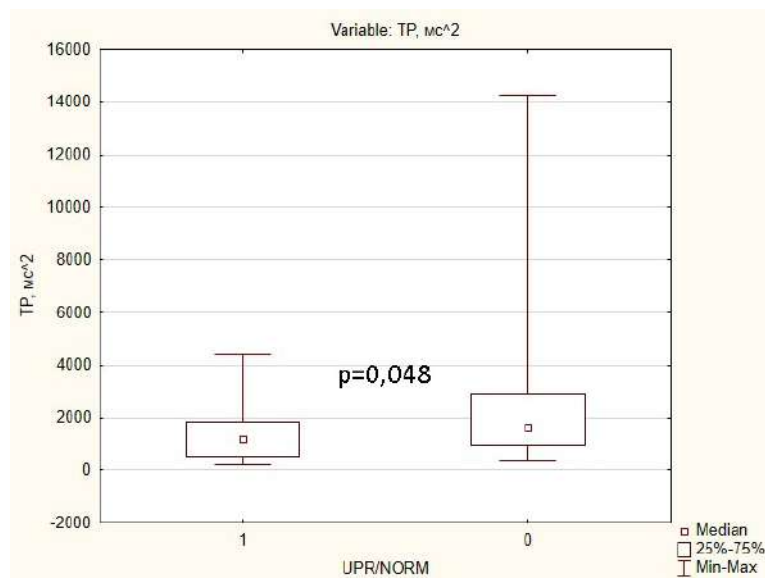


Рис.5.1. Общая мощность спектра частот у женщин с нормально протекающей беременностью (0) и осложнившейся угрожающими преждевременными родами (1)

Нами была проведена оценка информативности определения показателя мощности спектра для диагностики УПР при помощи ROC-анализа (рис.5.2).

Дополнительным диагностическим критерием УПР является величина показателя мощности спектра <2287 с чувствительностью 88,0% и специфичностью 39,0%. Предсказательная ценность положительного результата – 80%. Area under the ROC curve = 0,637

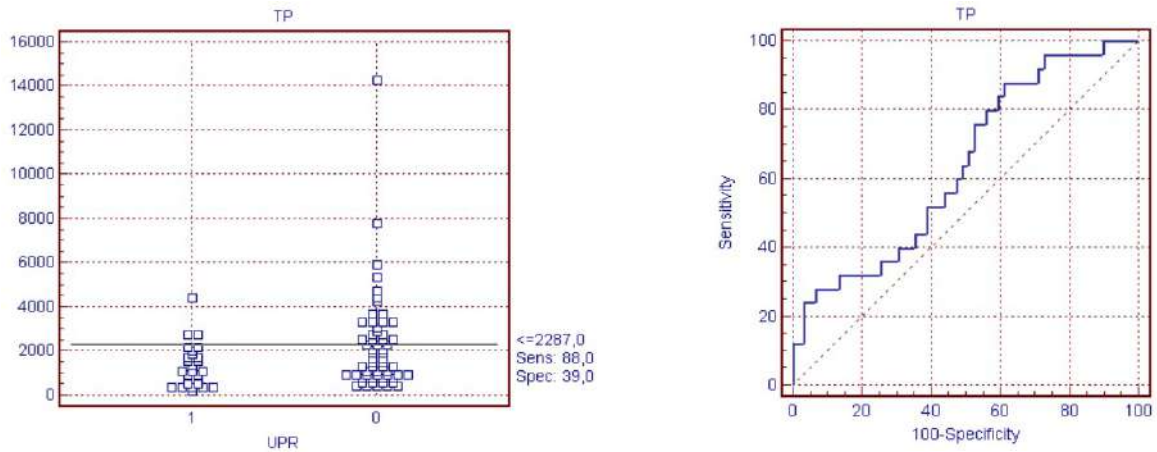


Рис.5.2. Информативность определения мощности спектра для диагностики УПР: 0 – контроль, 1 - УПР

5.2. Вызванные кожные потенциалы

С целью объективной оценки состояния автономной нервной системы в работе проведено изучение вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональных проб (с задержкой дыхания и холодной).

Проведен сравнительный анализ показателей ВКСП у 30 небеременных женщин, 59 – с физиологическим течением беременности и 24 беременных с УПР.

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональной пробы с задержкой дыхания установлено, что у беременных с УПР по сравнению с женщинами контрольной группы выявляется значимое уменьшение времени 2а волны (S2а, с) на правой кисти, увеличение времени первой волны (S1, с) на правой стопе и уменьшение амплитуды первой волны (A1, мВ) на левой стопе (табл.5.3).

Таблица 5.3

Показатели ВКСП при пробе с задержкой дыхания у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами

Показатели	Небеременные женщины (группа сравнения)	Контрольная группа женщин N=59	Основная группа женщин (УПР) N=24
------------	---	--------------------------------	-----------------------------------

N=30			
Правая кисть			
Латентный период, с	0,88 [0,25; 1,20]	0,70 [0,30; 1,29]	0,43 [0,20; 1,03]
A ₁ , мВ	0,12 [0,05; 0,33]	0,21 [0,09; 0,45]	0,10 [0,05; 0,45]
S ₁ , с	0,80 [0,55; 1,75]	0,83 [0,65; 1,10]	0,85 [0,67; 1,52]
A ₂ , мВ	0,23 [0,13; 1,02]	0,33 [0,08; 0,66]	0,17 [0,07; 0,71]
S _{2a} , с	1,46 [0,98; 2,18]	1,17 [0,75; 1,85]	1,14 [0,90; 2,09]
p1			0,019
p2			0,039
S _{2b} , с	2,24 [1,50; 2,77]	1,70 [1,0; 2,55]	1,38 [0,78; 2,10]
Левая кисть			
Латентный период, с	0,70 [0,25; 1,10]	0,67 [0,25; 1,06]	0,58 [0,15; 1,01]
A ₁ , мВ	0,17 [0,03; 0,43]	0,32 [0,15; 0,68]	0,20 [0,08; 0,65]
S ₁ , с	0,93 [0,50; 1,47]	0,86 [0,65; 1,16]	0,78 [0,60; 1,33]
A ₂ , мВ	0,36 [0,17; 1,54]	0,63 [0,33; 1,11]	0,39 [0,14; 0,85]
S _{2a} , с	1,46 [1,06; 1,80]	1,20 [0,86; 2,16]	1,22 [0,75; 2,01]
S _{2b} , с	2,11 [1,20; 2,95]	1,49 [1,05; 2,31]	1,89 [1,01; 2,44]
Правая стопа			
Латентный период, с	0,94 [0,30; 1,45]	1,05 [0,40; 2,15]	1,05 [0,55; 1,95]
A ₁ , мВ	0,08 [0,03; 0,16]	0,20 [0,05; 0,34]	0,09 [0,03; 0,23]
p1		0,001	
S ₁ , с	1,11 [0,80; 1,80]	1,45 [1,15; 2,10]	1,43 [1,20; 2,11]
p1		0,011	0,04
A ₂ , мВ	0,18 [0,09; 0,36]	0,21 [0,04; 0,63]	0,15 [0,06; 0,37]
S _{2a} , с	2,20 [1,57; 2,60]	2,15 [1,50; 3,65]	2,83 [1,95; 3,96]
S _{2b} , с	3,02 [1,77; 4,38]	2,0 [1,35; 3,45]	1,77 [1,34; 3,02]
p1			0,016
Левая стопа			
Латентный период, с	1,02 [0,15; 1,35]	1,3 [0,70; 2,05]	1,15 [0,69; 1,88]
A ₁ , мВ	0,06 [0,02; 0,13]	0,28 [0,12; 0,46]	0,12 [0,06; 0,22]
p1		0,001	
p2			0,002
S ₁ , с	1,05 [0,80; 1,60]	1,65 [1,05; 2,02]	1,42 [1,03; 1,98]
p1		0,006	
A ₂ , мВ	0,17 [0,06; 0,31]	0,36 [0,15; 0,54]	0,18 [0,07; 0,43]
p1		0,02	
S _{2a} , с	1,99 [1,45; 2,95]	2,58 [1,80; 3,75]	2,31 [1,34; 3,10]
S _{2b} , с	3,13 [1,95; 3,70]	2,26 [1,41; 4,50]	2,23 [1,47; 3,22]

p1- достоверность отличий в сравнении с небеременными женщинами

p2- достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием холодной функциональной пробы установлено,

что у беременных с УПР по сравнению с женщинами контрольной группы значимых отличий нет (табл.5.4).

Таблица 5.4

Показатели ВКСП при холодной пробе у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами

Показатели	Небеременные женщины (группа сравнения) N=30	Контрольная группа женщин N=59	Основная группа женщин (УПР) N=24
Правая кисть			
Латентный период, с	0,54 [0,05; 1,05]	0,53 [0,10; 1,18]	0,51 [0,14; 0,92]
A ₁ , мВ	0,18 [0,03; 0,54]	0,28 [0,09; 0,77]	0,27 [0,08; 0,62]
S ₁ , с	0,83 [0,28; 1,20]	0,88 [0,63; 1,52]	0,98 [0,64; 1,34]
A ₂ , мВ	0,50 [0,08; 1,06]	0,38 [0,14; 0,90]	0,35 [0,09; 0,75]
S _{2a} , с	1,30 [1,02; 2,15]	1,43 [0,80; 2,77]	1,53 [0,76; 2,22]
S _{2b} , с	1,97 [1,24; 3,02]	1,40 [0,98; 2,29]	1,39 [1,0; 2,13]
Левая кисть			
Латентный период, с	0,18 [0; 0,75]	0,50 [0,05; 1,05]	0,58 [0,1; 0,95]
A ₁ , мВ	0,19 [0,03; 0,55]	0,39 [0,17; 0,80]	0,39 [0,16; 0,71]
S ₁ , с	0,80 [0,28; 1,30]	0,73 [0,55; 1,65]	0,70 [0,60; 1,46]
A ₂ , мВ	0,65 [0,17; 1,48]	0,44 [0,20; 0,99]	0,54 [0,30; 0,78]
S _{2a} , с	1,36 [0,93; 1,78]	1,24 [0,84; 2,10]	1,09 [0,84; 1,63]
S _{2b} , с	2,40 [1,10; 2,92]	1,68 [1,10; 2,35]	1,46 [0,95; 2,18]
Правая стопа			
Латентный период, с	0,53 [0,10; 1,02]	0,94 [0,25; 1,80]	0,90 [0,05; 1,08]
p1		0,005	
A ₁ , мВ	0,09 [0,03; 0,34]	0,29 [0,07; 0,55]	0,24 [0,04; 0,48]
S ₁ , с	1,12 [0,63; 1,48]	1,30 [1,04; 1,80]	1,23 [0,73; 1,97]
p1		0,033	
A ₂ , мВ	0,24 [0,05; 0,53]	0,46 [0,10; 0,76]	0,38 [0,13; 0,80]
p1		0,018	
S _{2a} , с	2,41 [1,45; 3,0]	2,29 [1,92; 3,66]	2,37 [1,78; 3,08]
S _{2b} , с	2,38 [1,25; 3,35]	2,85 [1,32; 4,53]	2,12 [1,85; 3,40]
Левая стопа			
Латентный период, с	0,58 [0,15; 0,94]	1,09 [0,08; 1,93]	0,78 [0,37; 0,95]
A ₁ , мВ	0,08 [0,02; 0,23]	0,39 [0,07; 0,63]	0,22 [0,06; 0,56]
p1		0,001	0,047
S ₁ , с	1,15 [0,43; 1,55]	1,36 [1,10; 1,78]	1,34 [0,81; 1,67]
p1		0,007	
A ₂ , мВ	0,25 [0,07; 0,56]	0,52 [0,21; 0,77]	0,48 [0,15; 0,86]
S _{2a} , с	2,30 [1,50; 3,35]	2,68 [2,01; 3,71]	2,48 [2,19; 3,45]

S _{2b} , с	2,04 [1,55; 4,19]	2,66 [1,48; 4,45]	1,90 [1,27; 3,65]
---------------------	-------------------	-------------------	-------------------

p1- достоверность отличий в сравнении с небеременными женщинами

p2- достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональной пробы с задержкой дыхания установлено, что у беременных с УПР в 22⁰-33⁶ недели гестации по сравнению с женщинами контрольной группы выявляется значимое уменьшение амплитуды первой волны (A1, мВ) на левой стопе (табл.5.5).

Таблица 5.5

Показатели ВКСП при пробе с задержкой дыхания у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в 22⁰-33⁶ недели гестации

Показатели	Контрольная группа женщин N=40	Основная группа женщин (УПР) N=19	p
Правая кисть			
Латентный период, с	0,55 [0,25; 1,34]	0,40 [0,20; 0,90]	
A ₁ , мВ	0,23 [0,09; 0,46]	0,23 [0,05; 0,49]	
S ₁ , с	0,81 [0,55; 1,09]	0,85 [0,71; 1,60]	
A ₂ , мВ	0,34 [0,11; 0,81]	0,25 [0,08; 0,73]	
S _{2a} , с	1,06 [0,74; 1,93]	1,16 [0,90; 2,23]	
S _{2b} , с	1,59 [1,01; 2,21]	1,45 [0,80; 2,20]	
Левая кисть			
Латентный период, с	0,73 [0,40; 1,23]	0,50 [0,15; 0,85]	
A ₁ , мВ	0,33 [0,15; 0,58]	0,15 [0,05; 0,72]	
S ₁ , с	0,86 [0,63; 1,13]	0,93 [0,62; 1,36]	
A ₂ , мВ	0,65 [0,30; 1,04]	0,38 [0,09; 0,80]	
S _{2a} , с	1,20 [0,86; 2,08]	1,35 [0,80; 2,31]	
S _{2b} , с	1,43 [1,06; 2,28]	1,83 [1,15; 2,42]	
Правая стопа			
Латентный период, с	1,14 [0,45; 2,18]	0,96 [0,55; 1,95]	
A ₁ , мВ	0,21 [0,05; 0,34]	0,09 [0,03; 0,23]	
S ₁ , с	1,37 [1,09; 2,10]	1,40 [1,20; 2,16]	
A ₂ , мВ	0,32 [0,04; 0,57]	0,18 [0,04; 0,37]	
S _{2a} , с	2,15 [1,50; 3,14]	3,15 [1,98; 4,05]	
S _{2b} , с	2,00 [1,26; 3,45]	1,99 [1,56; 3,02]	
Левая стопа			
Латентный период, с	1,23 [0,75; 2,06]	1,0 [0,58; 1,80]	

A ₁ , мВ	0,27 [0,12; 0,39]	0,10 [0,05; 0,19]	0,001
S ₁ , с	1,65 [1,14; 2,20]	1,40 [0,96; 1,85]	
A ₂ , мВ	0,37 [0,15; 0,54]	0,14 [0,03; 0,41]	
S _{2a} , с	2,55 [1,65; 3,70]	2,55 [1,44; 3,59]	
S _{2b} , с	1,75 [1,41; 3,32]	2,45 [1,47; 4,25]	

p - достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием холодовой функциональной пробы установлено, что у беременных с УПР в 22⁰-33⁶ недели гестации по сравнению с женщинами контрольной группы выявляется значимое уменьшение времени 2а волны (S_{2a}, с) на правой кисти и правой стопе, укорочение латентного периода на обеих стопах, снижение времени 2б волны (S_{2b}, с) на левой стопе (табл.5.6).

У беременных с УПР в 34⁰-36⁶ недель гестации значимых отличий не выявлено.

Таблица 5.6

Показатели ВКСП при холодовой пробе у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами в 22⁰-33⁶ недели гестации

Показатели	Контрольная группа женщин N=40	Основная группа женщин (УПР) N=19	p
Правая кисть			
Латентный период, с	0,50 [0,08; 1,18]	0,51 [0,08; 0,85]	
A ₁ , мВ	0,28 [0,08; 0,82]	0,33 [0,13; 0,69]	
S ₁ , с	0,80 [0,60; 1,27]	0,93 [0,66; 1,21]	
A ₂ , мВ	0,38 [0,14; 0,87]	0,48 [0,15; 1,0]	
S _{2a} , с	1,25 [0,79; 3,10]	1,09 [0,71; 1,80]	0,028
S _{2b} , с	1,34 [0,83; 1,96]	1,24 [0,98; 1,63]	
Левая кисть			
Латентный период, с	0,45 [0,03; 0,97]	0,43 [0,05; 0,78]	
A ₁ , мВ	0,40 [0,18; 0,92]	0,46 [0,16; 0,72]	
S ₁ , с	0,77 [0,56; 1,55]	0,69 [0,60; 1,60]	
A ₂ , мВ	0,44 [0,14; 1,04]	0,59 [0,19; 1,25]	
S _{2a} , с	1,32 [0,81; 2,41]	1,09 [0,83; 1,60]	
S _{2b} , с	1,55 [0,88; 2,40]	1,38 [0,88; 2,05]	
Правая стопа			

Латентный период, с	0,93 [0,23; 1,78]	0,78 [0,05; 1,05]	0,013
A ₁ , мВ	0,29 [0,07; 0,54]	0,24 [0,04; 0,48]	
S ₁ , с	1,29 [1,03; 1,71]	1,04 [0,63; 1,79]	
A ₂ , мВ	0,36 [0,10; 0,76]	0,41 [0,15; 1,07]	
S _{2a} , с	2,36 [1,93; 4,23]	2,27 [1,16; 3,08]	0,019
S _{2b} , с	2,71 [1,18; 4,27]	2,12 [1,67; 3,73]	
Левая стопа			
Латентный период, с	1,18 [0,14; 1,80]	0,75 [0,06; 0,92]	0,009
A ₁ , мВ	0,36 [0,05; 0,61]	0,17 [0,06; 0,45]	
S ₁ , с	1,28 [1,09; 1,72]	1,09 [0,71; 1,52]	
A ₂ , мВ	0,40 [0,16; 0,82]	0,32 [0,13; 1,05]	
S _{2a} , с	2,76 [1,90; 3,66]	2,33 [2,08; 3,18]	
S _{2b} , с	2,64 [1,25; 4,28]	1,90 [1,17; 3,02]	0,03

p - достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

5.3. Показатели температуры кожи

Поверхностная температура кожных покровов рассматривается нами как показатель вегетативной регуляции просвета сосудов кожи. Их иннервация осуществляется преимущественно симпатическим отделом вегетативной нервной системы (нервами вазоконстрикторами). Повышение температуры в условиях покоя отражает уменьшение симпатических влияний на тонус артериол.

Проведен сравнительный анализ показателей температуры кожи передней брюшной стенки у 61 женщин с физиологическим течением беременности и 25 беременных с УПР.

При анализе полученных результатов установлено, что у беременных с УПР наблюдается значимое повышение температуры кожи передней брюшной стенки во всех отделах (табл.5.7, рис.5.3 и 5.4).

Таблица 5.7

Показатели температуры передней брюшной стенки у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами

Показатели	Контрольная группа женщин N=61	Основная группа женщин (УПР) N=25	p
Средняя абдоминальная температура,	32,0	33,1	0,001

°C	[31,4; 32,6]	[32,7; 33,5]	
Средняя температура правой половины живота, °C	32,0 [31,4; 32,6]	33,1 [32,7; 33,5]	0,001
Средняя температура левой половины живота, °C	32,0 [31,6; 32,6]	33,1 [32,6; 33,5]	0,001
Средняя температура верхней половины живота, °C	31,7 [31,1; 32,4]	33,1 [32,6; 33,6]	0,001
Средняя температура нижней половины живота, °C	32,4 [31,9; 32,7]	33,3 [32,8; 33,6]	0,001

p - достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

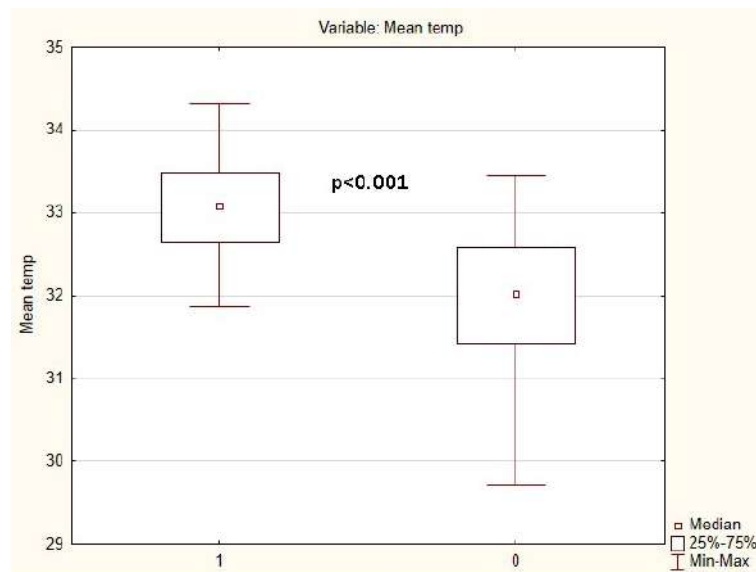


Рис. 5.3. Показатели температуры передней брюшной стенки у женщин с нормально протекающей беременностью (0) и осложнившейся угрожающими преждевременными родами (1)

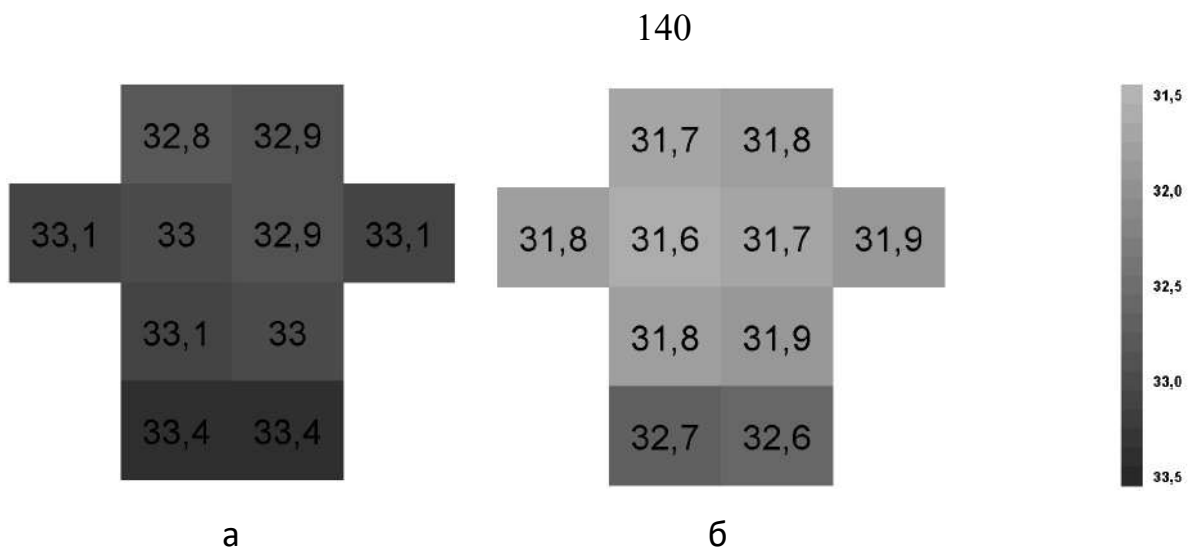


Рис.5.4. Топография поверхностной температуры передней брюшной стенки при УПР (а) и нормальной беременности (б)

При помощи ROC-анализа определена информативность метода измерения средней температуры кожи передней брюшной стенки в диагностике УПР (рис.5.5). Для средней температуры диагностическим критерием УПР стала величина показателя $>32,8^{\circ}\text{C}$ с чувствительностью 64,0% и специфичностью 93,4% (AUC = 0,877).

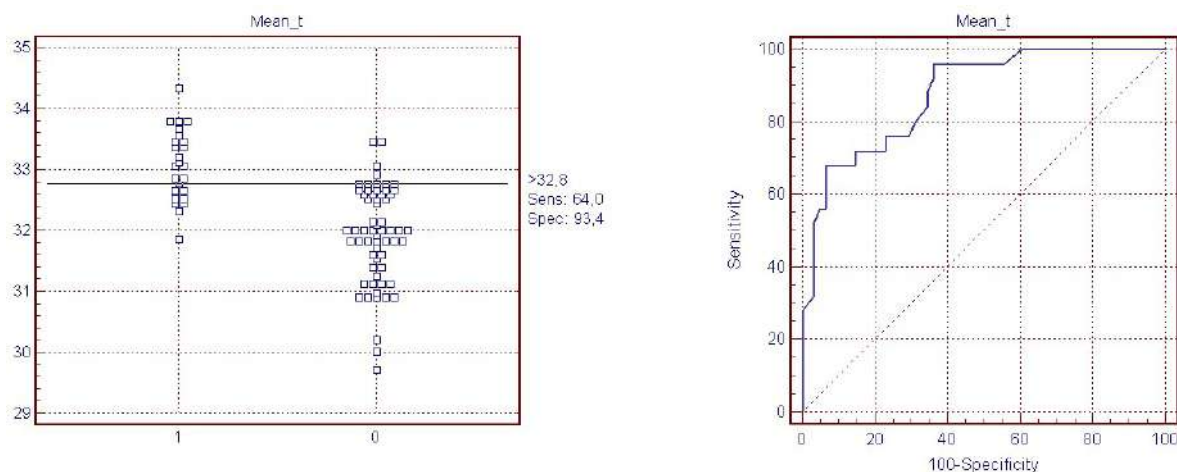


Рис.5.5. Диагностическая значимость средней температуры передней брюшной стенки в отношении УПР: 0 – контроль, 1 - УПР

Снижение порога принятия диагностического решения до $32,3^{\circ}\text{C}$ существенно повышает чувствительность способа до 96% (рис.5.6).

По результатам исследования получен патент на изобретение № 2374984 «Способ диагностики угрозы прерывания беременности».

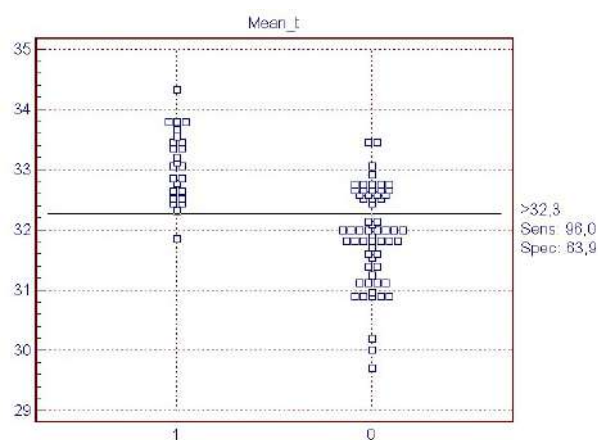


Рис.5.6. Диагностическая значимость средней температуры передней брюшной стенки в отношении УПР при коррекции величины диагностического критерия: 0 – контроль, 1 - УПР

5.4. Продукция катехоламинов и адренореактивность тромбоцитов

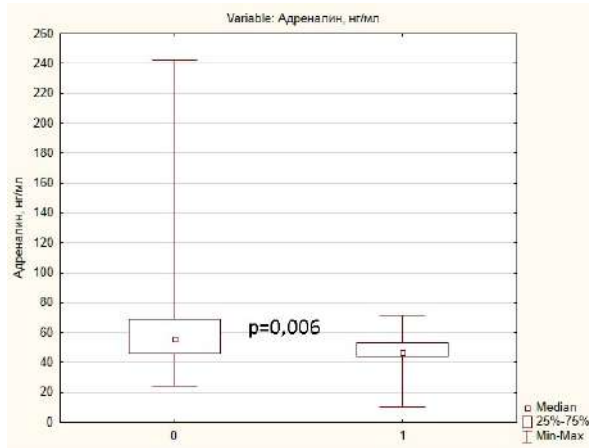
Для оценки адренореактивности у беременных с УПР была сделана попытка оценить эту функцию, используя в качестве модели тромбоциты по степени индуцированной агрегации.

Проведен сравнительный анализ показателей продукции катехоламинов и адренореактивности тромбоцитов у 71 женщины – с физиологическим течением беременности и 70 беременных с УПР. В зависимости от исхода беременные с УПР разделились на 2 подгруппы: у 43 были СР, у 27 – ПР.

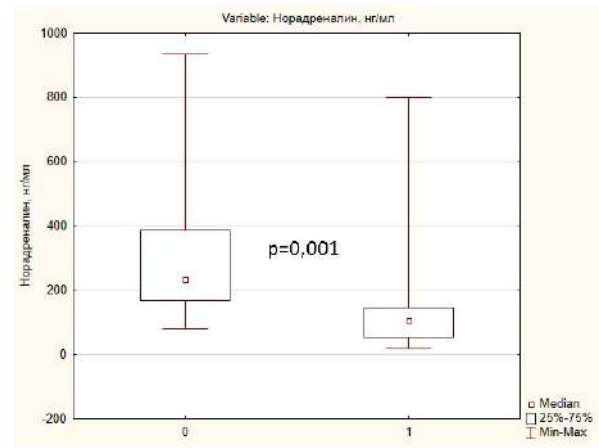
Производился расчет индекса адренореактивности тромбоцитов (отношение степени агрегации тромбоцитов с адреналином к степени агрегации тромбоцитов с АДФ). По данному показателю женщины контрольной и основной групп не отличались (табл.5.8).

Выявлены существенные особенности концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови при УПР в сравнении с женщинами контрольной группы (табл.5.8, рис.5.7). При УПР концентрация обоих катехоламинов была снижена.

Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация норадреналина была значительно снижена у беременных с УПР, у которых ПР произошли в первые 48 ч от начала терапии.



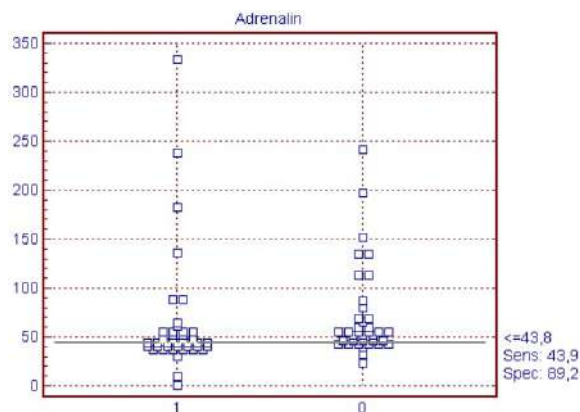
а



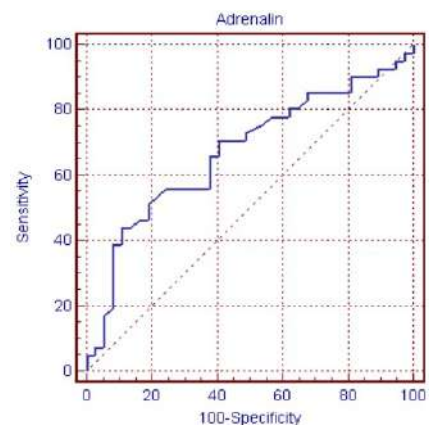
б

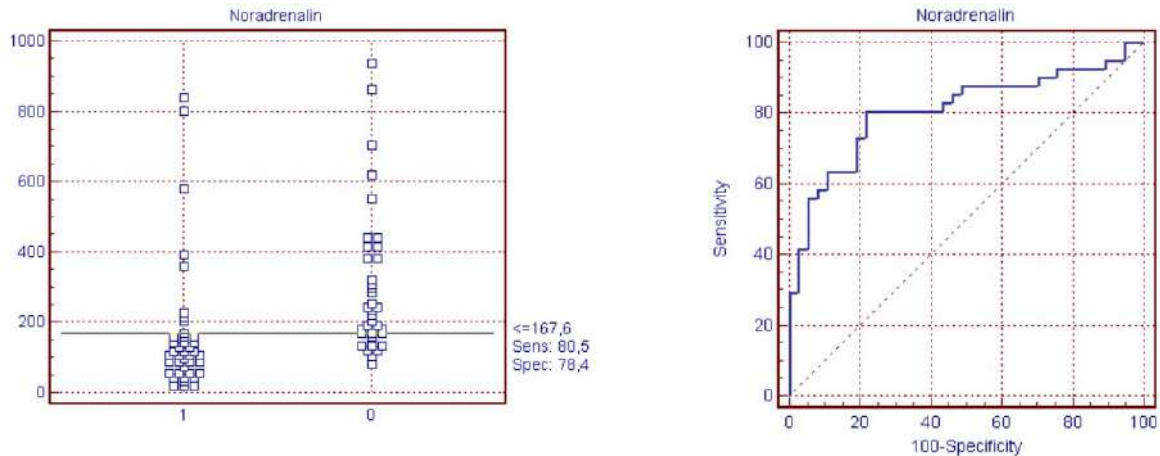
Рис.5.7. Концентрация адреналина (а) и норадреналина (б) у женщин с нормально протекающей беременностью (0) и осложнившейся угрожающими преждевременными родами (1)

Проведена оценка диагностической значимости определения концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови беременных женщин в качестве критерия угрожающих ПР (рис.5.8).



а





б

Рис.5.8. Информативность определения концентрации адреналина (а) и норадреналина (б) для диагностики УПР: 0 – контроль, 1 - УПР

Определение концентрации адреналина в плазме крови показало информативность для диагностики УПР. Концентрация адреналина $\leq 43,8$ нг/мл позволяет диагностировать УПР с чувствительностью 43,9% и специфичностью 89,2% (AUC = 0,673).

При концентрации норадреналина 167,6 пг/мл и ниже диагноз УПР устанавливается со специфичностью 78,4% и чувствительностью 80,3% (AUC = 0,810). Получен патент на изобретение № 2630461 «Способ диагностики угрожающих преждевременных родов».

При анализе полученных результатов показателей адренореактивности в зависимости от исхода УПР (табл.5.8), эффективности токолитической терапии (табл.5.9) и срока гестации ПР (табл.5.10), достоверных различий агрегационных свойств тромбоцитов не выявлено.

Таблица 5.8

Показатели адренореактивности организма женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР

Признак	Контрольная группа	Основная группа (УПР)	УПР в зависимости от исхода	
			Своевременные роды	Преждевременные роды
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	n=71	n=70	n=43	n=27
	73,2 [48,4; 87,8]	62,1 [24,2; 86,9]	62,5 [24,2; 87,9]	52,9 [21,8; 83,9]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	n=52	n=56	n=34	n=22
	90,2 [72,1; 106]	83,9 [54,6; 101]	90,5 [49,8; 102]	80,8 [63,4; 91,1]
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	n=71	n=68	n=42	n=26
	80,2 [68,4; 94,9]	84,5 [69,5; 93,5]	84,8 [77,8; 92,5]	77,7 [61,8; 101]
Индекс адренореактивности тромбоцитов	n=70	n=68	n=42	n=26
	0,93 [0,61; 1,05]	0,80 [0,34; 1,00]	0,77 [0,29; 1,00]	0,83 [0,49; 1,02]
Адреналин, нг/мл	n=37	n=67	n=37	n=30
	55,8 [46,2; 69,2]	45,8 [41,6; 54,4]	45,4 [41,1; 56,2]	47,0 [44,2; 52,8]
p1		0,002	0,013	0,003
Норадреналин, нг/мл	n=37	n=67	n=37	n=30
	235 [170; 386]	113 [60,4; 158]	116 [74,2; 163,6]	107 [52,4; 145]
p1		0,000	0,000	0,000
Нейропептид Y, пмоль/л	n=29	n=59	n=37	n=22
	1,42 [1,13; 1,79]	1,63 [0,74; 1,82]	1,60 [0,65; 1,81]	1,71 [1,35; 1,83]

p1- достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

Таблица 5.9

Показатели адренореактивности организма у женщин с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР	Угрожающие ПР с исходом в ПР в течение 48 ч от начала лечения	Угрожающие ПР с исходом в ПР по истечении 48 ч от начала лечения
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	n=43	n=7	n=20
	62,5 [24,2; 87,9]	52,9 [38,7; 96,2]	54,9 [14,5; 82,2]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	n=34	n=7	n=15
	90,5 [49,8; 102]	87,0 [53,0; 104]	79,5 [66,7; 91,1]
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	n=42	n=7	n=19
	84,8 [77,8; 92,5]	79,0 [67,9; 101]	76,3 [60,3; 97,0]
Индекс адренореактив-	n=42	n=7	n=19

ности тромбоцитов	0,77 [0,29; 1,00]	0,95 [0,49; 1,03]	0,81 [0,32; 1,02]
Адреналин, нг/мл	n=37	n=9	n=21
	45,4 [41,1; 56,2]	45,4 [42,4; 47,4]	49,0 [44,8; 54,2]
p1		0,041	
Норадреналин, нг/мл	n=37	n=9	n=21
	116 [74,2; 163,6]	82,4 [26,2; 143]	113 [69,2; 145]
p1		0,020	
Нейропептид Y, пмоль/л	n=37	n=6	n=16
	1,60 [0,65; 1,81]	1,38 [0,29; 1,72]	1,78 [1,45; 1,84]

p1- достоверность отличий в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

Таблица 5.10

Показатели адренореактивности организма женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР в разные сроки гестации

Признак	Контрольная группа	Угрожающие ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ нед. гестации	Угрожающие ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ нед. гестации
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	n=71	n=49	n=21
	73,2 [48,4; 87,8]	65,6 [22,6; 86,1]	60,8 [29,9; 87,9]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	n=52	n=39	n=17
	90,2 [72,1; 106]	73,9 [38,2; 101]	89,6 [79,3; 100]
p1		0,048	
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	n=71	n=47	n=21
	80,2 [68,4; 94,9]	83,0 [69,5; 93,4]	85,8 [67,9; 93,6]
Индекс адренореактивности тромбоцитов	n=70	n=47	n=21
	0,93 [0,61; 1,05]	0,80 [0,29; 1,03]	0,81 [0,44; 0,96]
Адреналин, нг/мл	n=37	n=48	n=19
	55,8 [46,2; 69,2]	45,8 [42,3; 52,7]	46,6 [39,6; 61,1]
p1		0,002	
Норадреналин, нг/мл	n=37	n=48	n=19
	235 [170; 386]	112 [56,8; 146]	132 [82,4; 203]
p1		0,000	0,002
Нейропептид Y, пмоль/л	n=29	n=43	n=16
	1,42 [1,13; 1,79]	1,64 [0,75; 1,89]	1,61 [0,45; 1,67]

p1- достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

Таким образом, при УПР, независимо от срока беременности, наблюдается снижение активности симпато-адреналовой системы, подтверждающееся показателями ВРС (общая мощность спектра), результатами исследования вызванных кожных симпатических потенциалов, повышением температуры кожи передней брюшной стенки, снижением продукции адреналина и норадреналина.

Установлена диагностическая значимость определения общей мощности спектра по данным ВРС, средней температуры кожи передней брюшной стенки и показателей продукции катехоламинов в отношении УПР.

ГЛАВА 6. СОСТОЯНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

С целью объективной оценки сократительной активности матки в исследовании был применен способ регистрации биоэлектрической активности матки с поверхности кожи передней брюшной стенки с использованием промышленного образца аппаратно-программного комплекса, разработанного на базе прибора «Нейрон-Спектр-1» (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13.02.2018 г., № ФСР 2009/04073) совместно с ООО «Нейрософт» (Иваново, Россия).

Для стандартизации фиксации электродов разработаны специальные устройства. Техническим результатом предложенных устройств для фиксации электрических датчиков при проведении наружной многоканальной электрогистерографии у женщин во втором и третьем триместрах беременности является: обеспечение плотной фиксации электродов к поверхности кожи; стандартизация размещения электродов на передней брюшной стенке; выполнение функции координатной сетки (рис.6.1, 6.2).

Устройство для второго триместра беременности представляет собой крупноячеистую сетку (1), имеющую форму квадрата, со сторонами 165 мм и 165 мм. Сетка смонтирована из отрезков резинового шнура, диаметром 4 мм. В области пересечения отрезки шнура фиксированы при помощи соединителей из пластмассы (2). Такой способ соединения обладает определённой силой сцепления и, вместе с тем, определённой подвижностью крепления. Величина верхнего и среднего ряда ячеек одинакова, она имеет размеры 55 мм на 55 мм (3). Нижний ряд ячеек имеет форму трапеций. Размеры сторон центральной трапеции: 25 мм на 55 мм на 55 на 57 мм. Размеры сторон боковых трапеций: 70 мм 55 мм 55 мм и 57 мм. Таким образом, просчитанные размеры, позволяют покрыть всю поверхность передней брюшной стенки соответственно матке беременной женщины во II триместре. В области углов сетки надёжно фиксированы мягкие ленты (4). Количество лент

на сетке - 6, по 3 с каждой стороны. Размеры ленты справа - 900 мм на 25 мм, слева - 300 мм на 25 мм. На дистальном участке фиксирующих лент расположены элементы клейкой ленты.

Получен патент на полезную модель № 77146 «Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин во втором триместре беременности».

Устройство, разработанное для третьего триместра беременности, для фиксации электрических датчиков при проведении наружной многоканальной электрогистерографии представляет собой крупноячеистую сетку, имеющую форму четырёхугольника, размерами 300 мм на 255 мм. Сетка смонтирована из отрезков резинового шнура, диаметром 4 мм. В области пересечения отрезки кабеля фиксированы при помощи соединителей из пластмассы. Просчитанные размеры позволяют таким образом покрыть всю поверхность передней брюшной стенки, соответствующую матке беременной женщины в III триместре. В области углов сетки надёжно фиксированы мягкие ленты. Количество лент на сетке - 6, по 3 с каждой стороны. Размеры 900 мм на 25 мм справа и 300 мм на 25 мм слева, на дистальных участках фиксирующих лент находятся элементы липкой ленты.

Получен патент на полезную модель № 77147 «Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин в третьем триместре беременности».

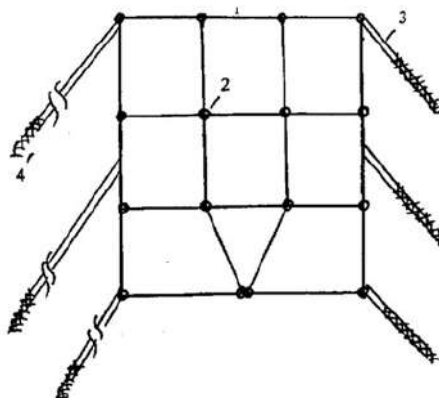


Рис.6.1. Устройство для фиксации электрических датчиков при элек-

трогистерографии у женщин во втором и третьем триместрах беременности

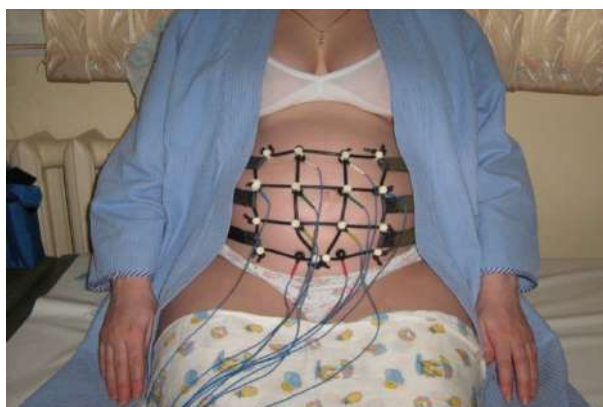


Рис.6.2. Общий вид проведения исследования многоканальной электрогистерографии

На основании обследования беременных контрольной группы разработаны референтные интервалы изучаемых показателей (2,5 и 97,5 перцентили с 90% доверительным интервалом) в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (табл.6.1).

Таблица 6.1

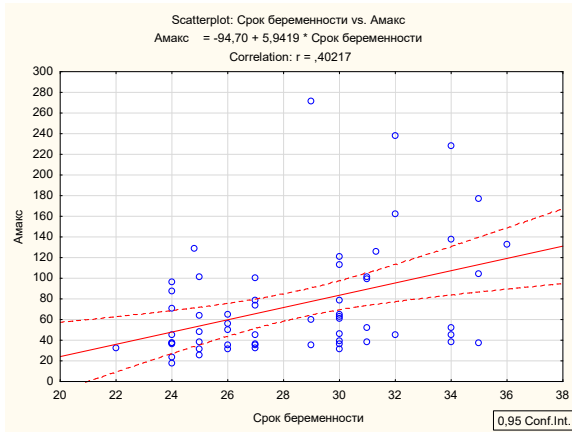
Референтные интервалы для амплитудных и спектральных показателей ЭГГ у женщин с нормально протекающей беременностью

Показатель ЭГГ	Контрольная группа женщин n=61	Референтный интервал
Амплитудные показатели		
Максимальная амплитуда, мкВ/с	52,1 [37,1; 108]	23,3 – 237,9
Средняя амплитуда, мкВ/с	20,2 [15,5; 30,7]	11,6 – 69,1
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	31,2 [15,7; 54,9]	6,4 - 148
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	13,0 [7,64; 24,31]	3,1 – 63,8
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	11,9 [5,39; 30,0]	2,1 – 82,1
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	5,76 [2,64; 13,4]	0,88 – 32,5

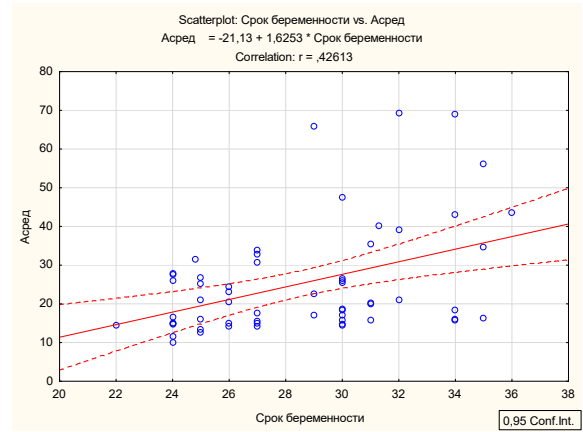
	p= ---	p=,002	p=,001	p=,001	p=,001	p=,001	p=,008
Амакс	,4022 N=61 p=,002	1,0000 N=61 p= ---	,9615 N=61 p=0,00	,9771 N=61 p=0,00	,9498 N=61 p=0,00	,9865 N=61 p=0,00	,9202 N=61 p=0,00
Асред	,4261 N=61 p=,001	,9615 N=61 p=0,00	1,0000 N=61 p= ---	,9795 N=61 p=0,00	,9905 N=61 p=0,00	,9808 N=61 p=0,00	,8816 N=61 p=0,00
Ам(0,5-1)	,4144 N=61 p=,001	,9771 N=61 p=0,00	,9795 N=61 p=0,00	1,0000 N=61 p= ---	,9846 N=61 p=0,00	,9769 N=61 p=0,00	,9027 N=61 p=0,00
Асп(0,5-1)	,4302 N=61 p=,001	,9498 N=61 p=0,00	,9905 N=61 p=0,00	,9846 N=61 p=0,00	1,0000 N=61 p= ---	,9690 N=61 p=0,00	,8567 N=61 p=,000
Аполн	,4257 N=61 p=,001	,9865 N=61 p=0,00	,9808 N=61 p=0,00	,9769 N=61 p=0,00	,9690 N=61 p=0,00	1,0000 N=61 p= ---	,9081 N=61 p=0,00
Сполн	,3431 N=61 p=,008	,9202 N=61 p=0,00	,8816 N=61 p=0,00	,9027 N=61 p=0,00	,8567 N=61 p=,000	,9081 N=61 p=0,00	1,0000 N=61 p= ---

Метод ЭГГ был использован нами для выявления особенностей сократительной активности матки при УПР с учетом исхода этого патологического состояния – СР или ПР (табл.6.3).

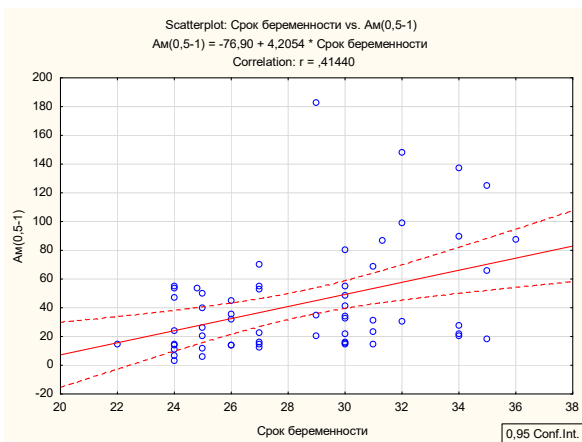
Установлено, что у женщин с УПР существенно возрастают амплитудные показатели ЭГГ: максимальная и средняя амплитуда в 1,4 и в 1,3 раза, соответственно. Это увеличение наблюдается во всех изученных нами диапазонах частот – 0,5-1 Гц, 1-1,5 Гц и 1,5-2 Гц. Обращает на себя внимание изменение соотношения амплитудных показателей в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот. Это свидетельствует о преимущественном увеличении более высокочастотной биоэлектрической активности.



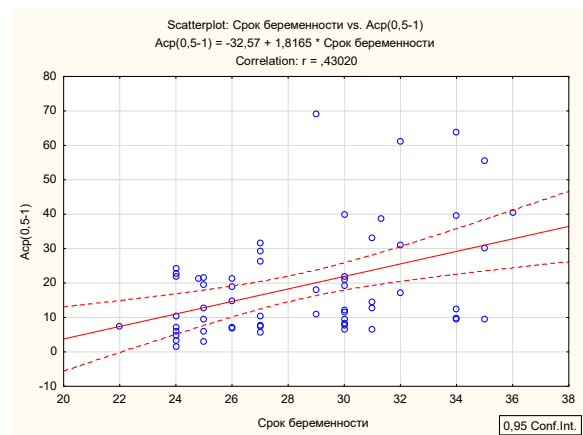
а



б



в



г

Рис.6.3. Зависимость некоторых амплитудных показателей ЭГГ от срока беременности у женщин контрольной группы: а - максимальная амплитуда, мкВ/с; б - средняя амплитуда, мкВ/с; в - максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с; г - средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с

Спектральные характеристики ЭГГ при УПР также возрастают. Это касается максимальной, средней и полной амплитуды спектра, максимальной, средней и полной мощности спектра.

В зависимости от исхода УПР различий изученных показателей не выявлено.

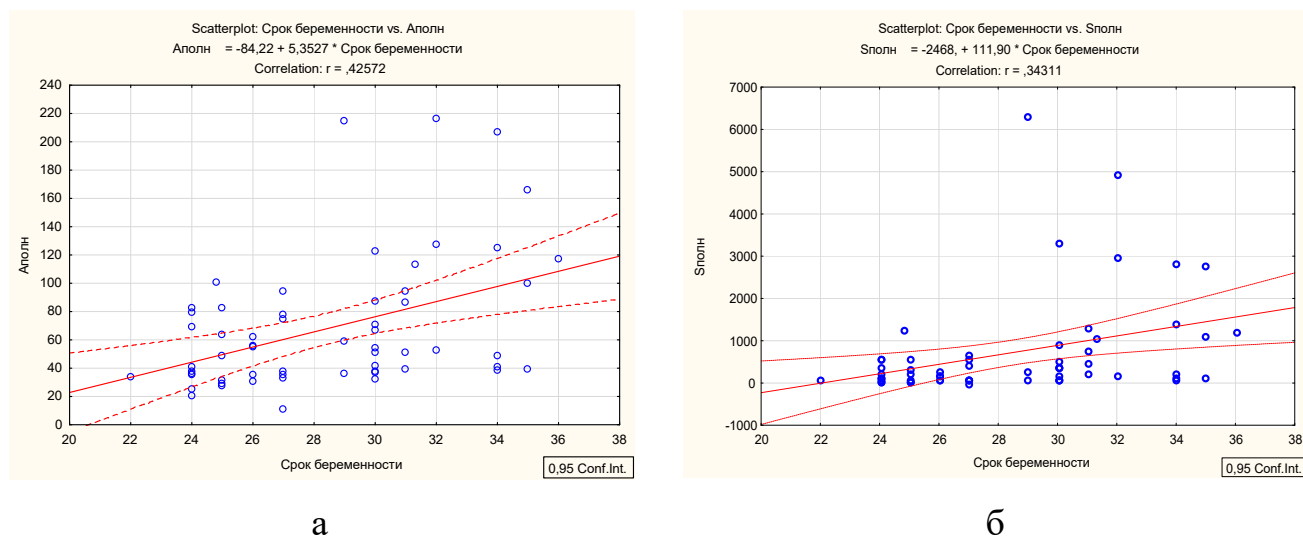


Рис.6.4. Зависимость некоторых спектральных показателей ЭГГ от срока беременности: а - полная амплитуда спектра, мкВ/с; б - полная мощность спектра, мкВ²/с²

Таблица 6.3

Амплитудные и спектральные показатели ЭГГ у женщин с нормально протекающей беременностью и осложнившейся угрожающими преждевременными родами до начала токолитической терапии

Показатель ЭГГ до начала терапии	Контрольная группа женщин n=61	Основная группа женщин (УПР) n=99	УПР (в зависимости от исхода)	
			СР n=56	ПР n=43
Амплитудные характеристики ЭГГ				
Максимальная амплитуда, мкВ/с	52,1 [37,1; 108]	71,7 [55,7; 114]	70,6 [51,1; 111]	80,2 [57,4; 115]
p1		0,006	0,021	0,019
Средняя амплитуда, мкВ/с	20,2 [15,5; 30,7]	26,5 [20,4; 32,2]	25,9 [20,0; 32,2]	27,0 [20,9; 31,2]
p1		0,005	0,018	0,034
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	31,2 [15,7; 54,9]	45,3 [30,1; 68,9]	43,7 [30,1; 63,5]	49,0 [30,1; 70,1]
p1		0,008	0,025	0,024
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	13,0 [7,64; 24,31]	21,0 [13,7; 28,7]	21,4 [14,1; 28,5]	20,7 [13,7; 28,7]

p1		0,005	0,025	0,025
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	11,9 [5,39; 30,0]	23,1 [12,3; 33,9]	22,6 [10,2; 41,0]	25,4 [13,5; 31,6]
p1		0,001	0,005	0,005
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	5,76 [2,64; 13,4]	9,89 [5,20; 14,2]	8,89 [4,51; 15,9]	10,2 [5,39; 13,1]
p1		0,001	0,005	0,005
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц), мкВ/с	4,51 [1,64; 10,4]	11,5 [4,89; 16,2]	9,64 [4,64; 20,4]	11,9 [6,14; 15,6]
p1		0,001	0,004	0,001
Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц), мкВ/с	1,89 [0,89; 5,39]	5,14 [2,39; 7,26]	4,26 [2,26; 8,64]	5,39 [3,39; 6,64]
p1		0,001	0,004	0,001
Спектральные характеристики ЭГГ				
Максимальная амплитуда спектра, мкВ/с	6,1 [3,99; 10,2]	7,90 [5,73; 11,0]	7,76 [5,73; 10,21]	7,97 [6,00; 11,5]
p1		0,025	0,048	0,039
Максимальная мощность спектра, мкВ ² /с ²	56,1 [19,9; 166]	97,6 [44,0; 239]	94,7 [42,0; 248]	102 [55,5; 239]
p1		0,013	0,030	0,041
Средняя амплитуда спектра, мкВ/с	1,69 [1,14; 2,66]	2,18 [1,66; 3,00]	2,14 [1,60; 2,95]	2,26 [1,69; 3,09]
p1		0,010	0,028	0,030
Средняя мощность спектра, мкВ ² /с ²	8,07 [3,12; 19,6]	14,4 [6,73; 34,6]	13,5 [5,91; 40,9]	14,4 [9,25; 33,4]
p1		0,004	0,019	0,012
Полная амплитуда спектра, мкВ/с	52,7 [36,7; 86,9]	70,2 [53,4; 95,9]	69,7 [52,1; 92,7]	73,5 [54,0; 95,9]
p1		0,009	0,018	0,043
Полная мощность спектра, мкВ ² /с ²	254 [96,6; 662]	481 [213; 1148]	462 [199; 1360]	486 [257; 1115]
p1		0,006	0,015	0,027
Доминирующая частота спектра, Гц	0,72 [0,70; 0,81]	0,73 [0,67; 0,80]	0,73 [0,70; 0,79]	0,75 [0,65; 0,83]
Средняя частота спектра, Гц	0,8 [0,75; 0,86]	0,80 [0,73; 0,87]	0,80 [0,75; 0,83]	0,79 [0,71; 0,89]
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот				
Отношение максимальной амплитуды спектра	2,99 [2,32; 3,45]	2,83 [2,18; 3,37]	2,80 [2,18; 3,32]	2,87 [2,18; 3,51]

Отношение максимальной мощности спектра	8,98 [5,07; 11,8]	7,04 [4,74; 11,3]	6,58 [4,91; 11,01]	8,02 [4,58; 13,0]
Отношение средней амплитуды спектра	3,31 [2,73; 3,73]	3,22 [2,62; 3,77]	3,22 [2,64; 3,64]	3,10 [2,56; 4,12]
Отношение средней мощности спектра	9,57 [6,75; 13,1]	8,40 [5,96; 12,7]	7,78 [6,06; 12,51]	9,11 [5,47; 17,3]
Отношение полной амплитуды спектра	2,91 [2,41; 3,35]	2,84 [2,30; 3,38]	2,87 [2,38; 3,35]	2,79 [2,24; 3,60]
Отношение полной мощности спектра	8,78 [6,13; 11,9]	7,53 [5,30; 11,9]	7,17 [5,49; 11,7]	8,23 [4,85; 15,2]
Отношение доминирующей частоты спектра	0,42 [0,40; 0,44]	0,43 [0,41; 0,45]	0,43 [0,41; 0,45]	0,42 [0,40; 0,44]
p1			0,012	
Отношение средней частоты спектра	0,43 [0,41; 0,44]	0,43 [0,42; 0,45]	0,43 [0,42; 0,45]	0,43 [0,41; 0,45]
p1		0,025	0,046	
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот				
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	6,75 [4,43; 10,6]	4,85 [3,35; 6,59]	4,67 [3,49; 7,21]	5,01 [3,25; 6,34]
p1		0,001	0,005	0,002
Отношение средней амплитуды ЭГГ	6,19 [4,29; 9,34]	5,06 [3,06; 6,37]	4,61 [3,56; 6,37]	5,13 [2,97; 6,28]
p1		0,002	0,004	0,022

p1- достоверность отличий в сравнении с контрольной группой

p2- достоверность отличий в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами.

Для оценки фармакодинамики гексапреналина сульфата при терапии УПР нами проведена оценка изменения показателей ЭГГ через 2 ч после начала терапии. При анализе данных исходные значения показателей были приняты за 1 и рассчитана относительная величина изменения показателя. Проведено сравнение динамики показателей у беременных с УПР в зависимости от исхода беременности (ПР или СР).

Анализ полученных данных (табл.6.4, рис.6.5) показал разнонаправленный характер изменения показателей при ПР и СР. Так, у женщин с УПР и исходом СР наблюдалось снижение амплитудных показателей до 0,66-0,86 от исходного значения. У женщин с УПР и исходом ПР указанные показатели, напротив, возраста-

ли. Значимые различия наблюдались между средней амплитудой во всем изучаемом частотном диапазоне, а также в диапазоне 1-1,5 Гц.

Схожим образом изменялись спектральные показатели ЭГГ, снижаясь в группе женщин с исходом СР и повышаясь при исходе ПР. Определялись значимые различия средней и полной амплитуды спектра.

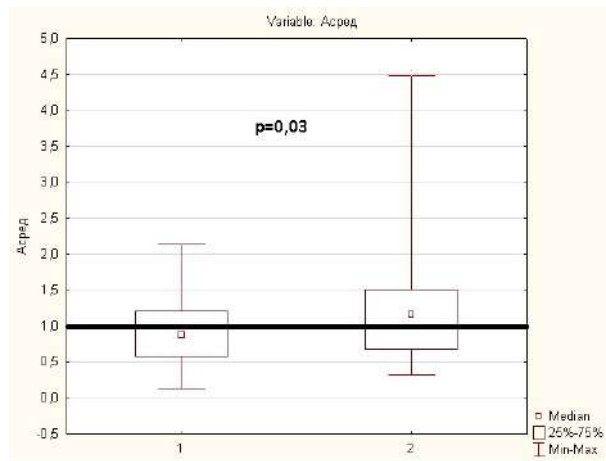
Таблица 6.4

Относительное изменение амплитудных и спектральных показателей ЭГГ через 2 ч от начала токолитической терапии женщин с угрожающими ПР, родившими в срок и преждевременно

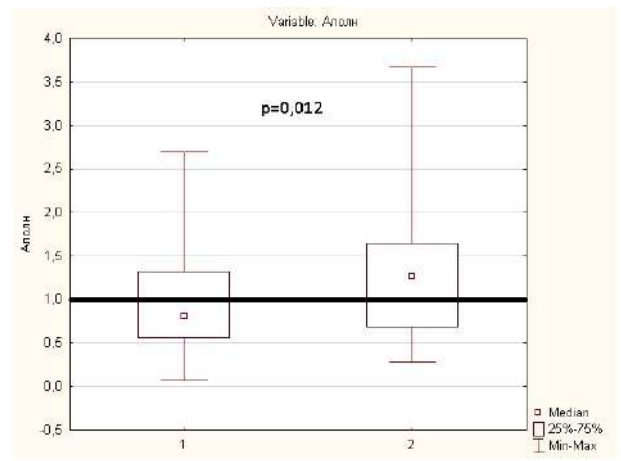
Показатели ЭГГ через 2 ч от начала терапии	Женщины с УПР и исходом в СР n=56	Женщины с УПР и исходом в ПР n=43	p
Амплитудные характеристики ЭГГ			
Максимальная амплитуда	0,81 [0,58; 1,29]	1,11 [0,62; 1,70]	
Средняя амплитуда	0,87 [0,59; 1,21]	1,16 [0,68; 1,52]	0,03
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,75 [0,44; 1,47]	1,19 [0,59; 1,92]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,83 [0,45; 1,30]	1,16 [0,58; 1,93]	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	0,67 [0,44; 1,33]	1,24 [0,55; 2,00]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	0,70 [0,45; 1,28]	1,31 [0,66; 2,13]	0,025
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,69 [0,39; 1,17]	1,20 [0,53; 1,69]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,68 [0,37; 1,15]	1,11 [0,41; 1,71]	
Спектральные характеристики ЭГГ			
Максимальная амплитуда спектра	0,83 [0,56; 1,24]	1,12 [0,66; 1,72]	
Максимальная мощность спектра	0,74 [0,27; 1,78]	1,28 [0,38; 2,72]	
Средняя амплитуда спектра	0,82 [0,58; 1,32]	1,15 [0,65; 1,55]	0,033
Средняя мощность спектра	0,59 [0,30; 1,72]	1,33 [0,35; 2,29]	
Полная амплитуда спектра	0,81 [0,57; 1,33]	1,27 [0,69; 1,65]	0,011
Полная мощность спектра	0,58 [0,30; 1,74]	1,32 [0,37; 2,60]	
Доминирующая частота спектра	0,99 [0,91; 1,10]	0,98 [0,88; 1,07]	
Средняя частота спектра	1,04 [0,91; 1,11]	0,99 [0,92; 1,10]	
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот			

Отношение максимальной амплитуды спектра	1,04 [0,83; 1,59]	1,11 [0,92; 1,67]	
Отношение максимальной мощности спектра	1,23 [0,70; 1,92]	1,12 [0,77; 2,24]	
Отношение средней амплитуды спектра	1,01 [0,85; 1,32]	1,07 [0,90; 1,38]	
Отношение средней мощности спектра	1,18 [0,67; 1,83]	1,22 [0,79; 1,96]	
Отношение полной амплитуды спектра	1,01 [0,82; 1,31]	1,08 [0,86; 1,43]	
Отношение полной мощности спектра	1,18 [0,66; 1,78]	1,20 [0,80; 1,81]	
Отношение доминирующей частоты спектра	1,00 [0,95; 1,05]	1,00 [0,94; 1,09]	
Отношение средней частоты спектра	1,00 [0,97; 1,04]	0,99 [0,93; 1,07]	
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот			
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	1,28 [0,70; 1,82]	1,19 [0,87; 1,52]	
Отношение средней амплитуды ЭГГ	1,32 [0,75; 2,00]	1,28 [0,81; 1,86]	

p – достоверность отличий между группой УПР с исходом в СР и группой УПР с исходом в ПР



Средняя амплитуда (отн. ед.)



Полная амплитуда спектра (отн. ед.)

Рис.6.5. Динамика отдельных показателей ЭГГ в течение 2 часов токолитической терапии в зависимости от исхода УПР: 1 – СР, 2 - ПР

Нами была проведена оценка информативности относительных показателей, характеризующих динамику ЭГГ в течение первых 2 часов токолитической терапии при УПР при помощи ROC-анализа. Определена умеренная прогностическая

значимость показателей ЭГГ в отношении исхода беременности при УПР (рис.6.6).

Так, для средней амплитуды спектра (отн. ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР стала величина показателя $>1,38$ с чувствительностью 35,1% и специфичностью 90,9%. Предсказательная ценность положительного результата – 80%.

Для полной амплитуды спектра (отн. ед.) прогностическим критерием ПР стала величина показателя $>1,41$ с чувствительностью 45,9% и специфичностью 89,1%. Предсказательная ценность положительного результата – 76,9%.

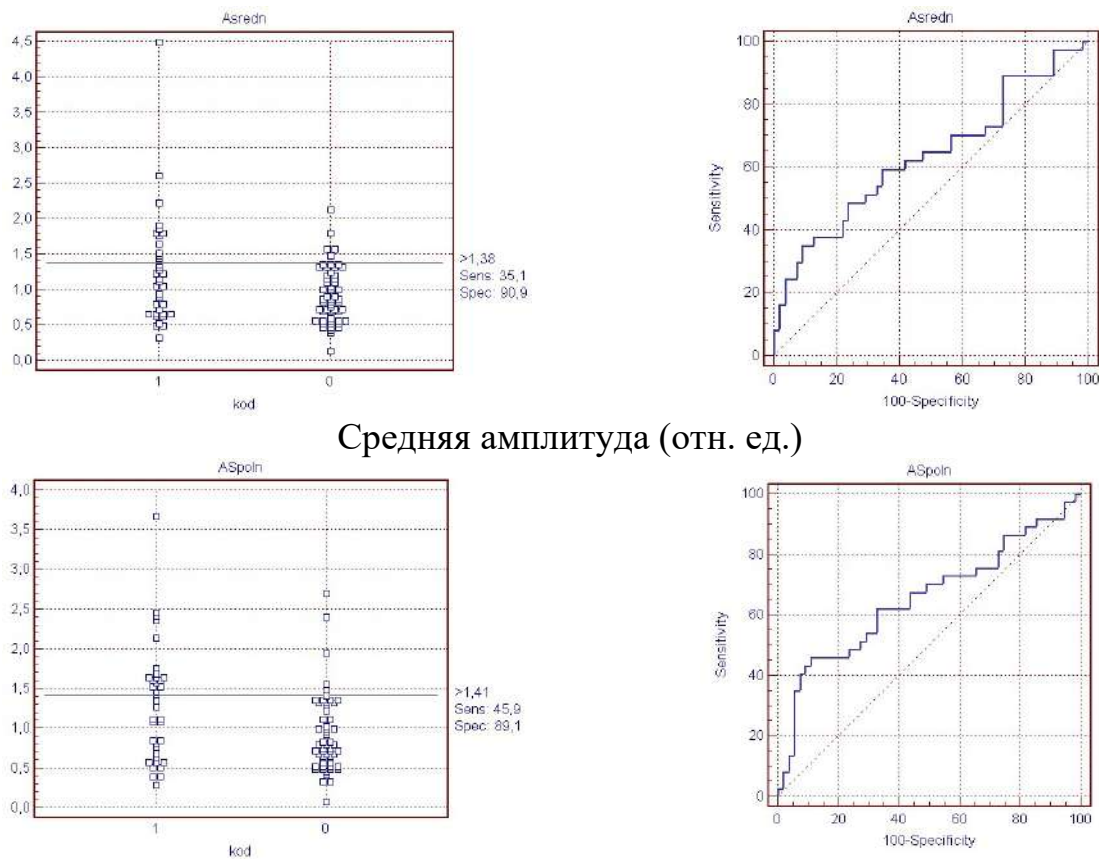


Рис.6.6. Прогностическая значимость относительного изменения отдельных показателей ЭГГ в течение первых 2 часов токолитической терапии в отношении исхода УПР: 0 – СР, 1 - ПР

Анализ динамики показателей ЭГГ был проведен также через 48 ч и 7 суток после госпитализации и проведения токолитической терапии. Значимых различий исследованных показателей в зависимости от исхода УПР выявлено не было.

Ключевой задачей при токолитической терапии УПР является пролонгация беременности на 48 ч для завершения профилактики РДС новорожденного. В связи с этим, нами был проведен сравнительный анализ биоэлектрической активности матки у женщин, родивших в первые 48 ч терапии и в более поздние сроки (табл.6.5).

Установлено, что у женщин, родивших в первые 48 ч, максимальная и средняя амплитуда ЭГГ были ниже, чем у беременных с эффективным токолизом (рис.6.7). У этих женщин также выявлялись изменения распределения спектральных показателей ЭГГ между низко- (0,5-1 Гц) и высокочастотным диапазоном спектра ЭГГ. Обнаружено снижение отношений для максимальной, средней и полной амплитуды спектра, а также максимальной, средней и полной мощности спектра ЭГГ.

Таблица 6.5

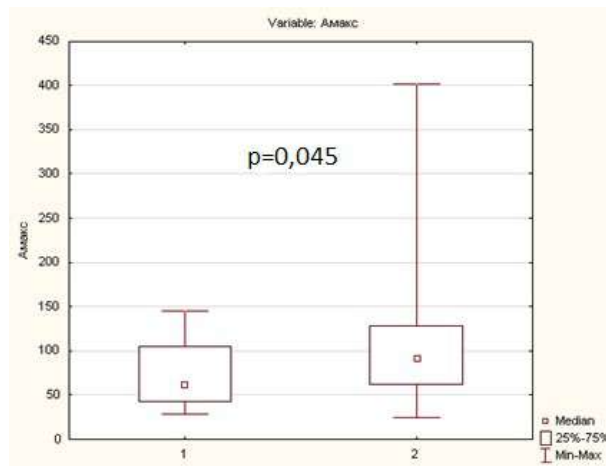
Показатели амплитудного и спектрального анализа ЭГГ до начала терапии угрожающих преждевременных родов в зависимости от исхода беременности

Показатели ЭГГ до начала терапии	Женщины с УПР и исходом в СР n=56	Женщины с УПР и исходом в ПР в течение 48 ч n=16	Женщины с УПР и исходом в ПР по течении 48 ч n=27	p
Амплитудные характеристики ЭГГ				
Максимальная амплитуда, мкВ/с	70,6 [51,1; 111]	62,4 [43,2; 106]	91,6 [62,4; 129]	0,045
Средняя амплитуда, мкВ/с	25,9 [20,0; 32,2]	21,4 [18,0; 30,1]	28,5 [22,4; 38,1]	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	43,7 [30,1; 63,5]	32,6 [23,0; 62,5]	53,6 [35,7; 80,2]	0,038
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	21,4 [14,1; 28,5]	15,1 [11,2; 26,5]	23,9 [16,1; 36,0]	

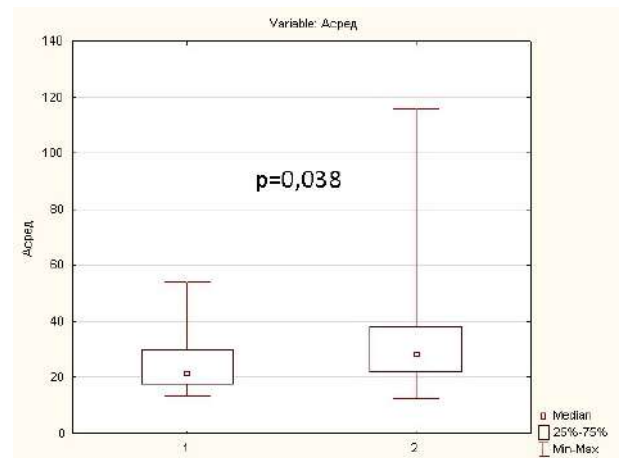
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	22,6 [10,2; 41,0]	20,6 [9,39; 30,1]	29,3 [17,1; 33,9]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	8,89 [4,51; 15,9]	8,89 [4,89; 11,6]	11,4 [7,39; 13,6]	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц), мкВ/с	9,64 [4,64; 20,4]	11,9 [2,64; 13,5]	13,0 [6,14; 17,6]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц), мкВ/с	4,26 [2,26; 8,64]	5,26 [1,26; 6,01]	5,51 [3,39; 6,64]	
Спектральные характеристики ЭГГ				
Максимальная амплитуда спектра, мкВ/с	7,76 [5,73; 10,21]	6,25 [4,97; 9,45]	8,64 [6,41; 14,41]	
Максимальная мощность спектра, мкВ ² /с ²	94,7 [42,0; 248]	68,5 [35,4; 177]	124 [59,9; 282]	
Средняя амплитуда спектра, мкВ/с	2,14 [1,60; 2,95]	1,77 [1,42; 2,72]	2,74 [1,82; 3,50]	
Средняя мощность спектра, мкВ ² /с ²	13,5 [5,91; 40,9]	12,9 [4,77; 27,4]	27,0 [11,0; 39,6]	
Полная амплитуда спектра, мкВ/с	69,7 [52,1; 92,7]	58,1 [46,0; 89,0]	81,6 [58,1; 112]	
Полная мощность спектра, мкВ ² /с ²	462 [199; 1360]	426 [160; 622]	768 [309; 1320]	
Доминирующая частота спектра, Гц	0,73 [0,70; 0,79]	0,76 [0,69; 0,83]	0,72 [0,65; 0,88]	
Средняя частота спектра, Гц	0,80 [0,75; 0,83]	0,80 [0,70; 0,90]	0,77 [0,71; 0,89]	
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот				
Отношение максимальной амплитуды спектра	2,80 [2,18; 3,32]	2,29 [1,93; 2,89]	3,06 [2,42; 3,97]	0,027
Отношение максимальной мощности спектра	6,58 [4,91; 11,01]	4,99 [3,07; 8,67]	9,36 [5,21; 16,21]	0,036
Отношение средней амплитуды спектра	3,22 [2,64; 3,64]	2,58 [2,25; 3,52]	3,53 [2,81; 4,48]	0,026
Отношение средней мощности	7,78 [6,06; 12,51]	6,20 [4,70; 9,74]	11,01 [6,01; 17,81]	0,029

спектра				
Отношение полной амплитуды спектра	2,87 [2,38; 3,35]	2,29 [1,97; 3,16]	3,15 [2,52; 4,13]	0,024
Отношение полной мощности спектра	7,17 [5,49; 11,7]	5,52 [4,24; 8,62]	9,83 [5,33; 16,2]	0,027
Отношение доминирующей частоты спектра	0,43 [0,41; 0,45]	0,42 [0,39; 0,42]	0,43 [0,4; 0,44]	
Отношение средней частоты спектра	0,43 [0,42; 0,45]	0,43 [0,4; 0,45]	0,43 [0,41; 0,45]	
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот				
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	4,67 [3,49; 7,21]	4,76 [3,09; 7,68]	5,24 [4,51; 6,22]	
Отношение средней амплитуды ЭГГ	4,61 [3,56; 6,37]	5,03 [2,86; 7,71]	5,35 [3,89; 6,12]	

p - достоверность отличий между группами УПР и исходом в ПР в ближайшие 48 ч и ПР по истечении 48 ч от начала терапии



Максимальная амплитуда, мкВ/с



Средняя амплитуда, мкВ/с

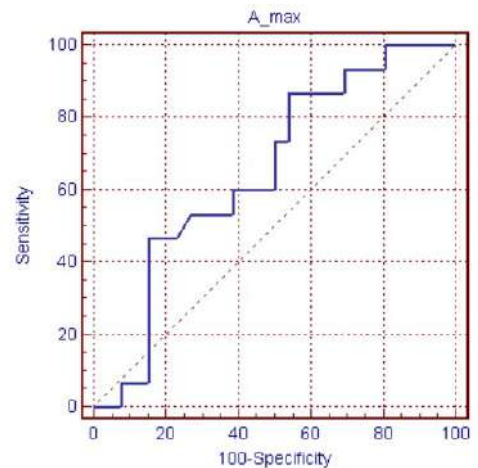
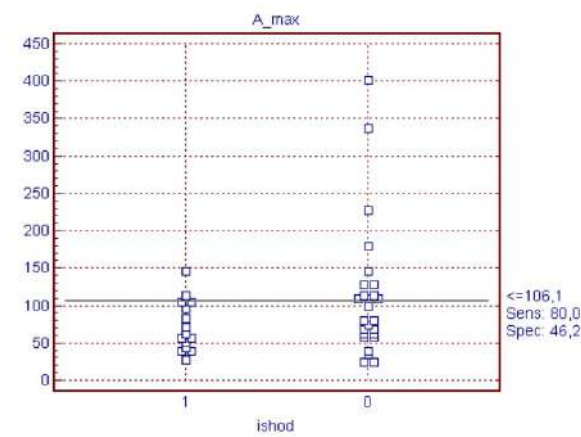
Рис.6.7. Особенности исходных амплитудных показателей ЭГГ у беременных с УПР в зависимости от исхода беременности: 1 – СПР в первые 48 ч от начала терапии, 2 – СПР после 48 ч

Проведена оценка информативности амплитудных показателей ЭГГ в отношении срока ПР при УПР при помощи ROC-анализа. Определена умеренная прогностическая значимость показателей ЭГГ для прогнозирования развития ПР

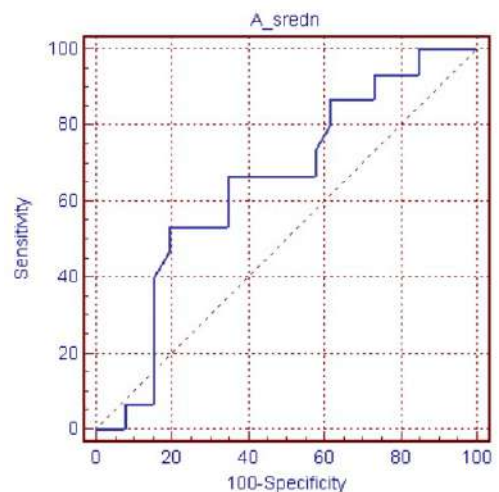
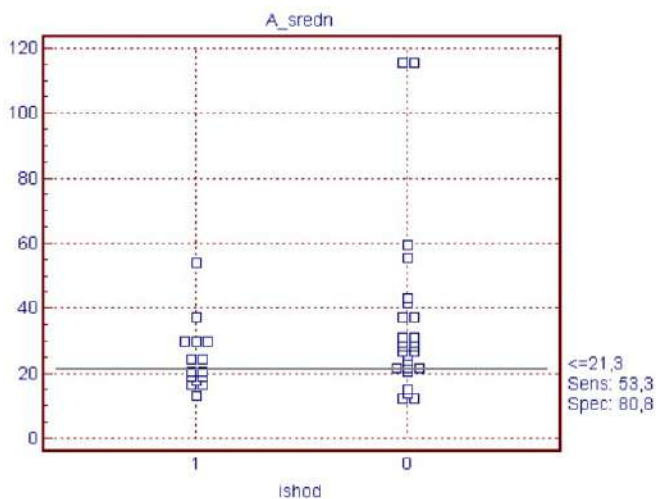
при УПР на фоне токолитической терапии в течение первых 48 ч после начала лечения (рис.6.8).

Так, для максимальной амплитуды (мкВ/с) дополнительным прогностическим критерием ПР стала величина показателя $<106,1$ с чувствительностью 80.0% и специфичностью 46.2%. Предсказательная ценность отрицательного результата – 80%.

Для средней амплитуды (мкВ/с) прогностическим критерием ПР стала величина показателя $<21,3$ с чувствительностью 53.3% и специфичностью 80.8%. Предсказательная ценность отрицательного результата – 75%.



Максимальная амплитуда, мкВ/с



Средняя амплитуда, мкВ/с

Рис.6.8. Прогностическая значимость амплитудных показателей ЭГГ в отношении срока ПР при УПР: 1 – до 48 ч, 0 – после 48 ч

В связи с выраженными индивидуальными особенностями биоэлектрической активности матки при УПР, нами произведен расчет относительного изменения показателей через 2 ч токолитической терапии по отношению к их исходным значениям (табл.6.6, рис.6.9,6.10,6.11). Показано, что у беременных, у которых угроза ПР реализовалась в течение 48 ч, наблюдался рост биоэлектрической активности в отличие от женщин других групп, у которых наблюдалось снижение показателей.

Таблица 6.6

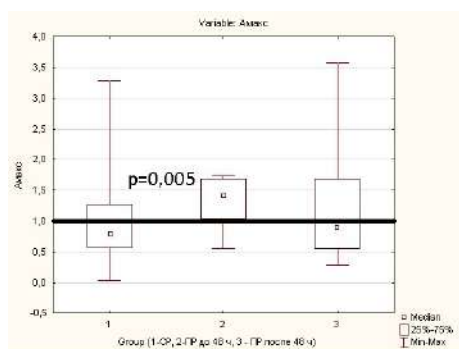
Относительные изменения показателей амплитудного и спектрального анализа ЭГГ через 2 ч от начала терапии женщин с угрожающими ПР в зависимости от исхода беременности

Показатели ЭГГ через 2 ч от начала терапии	Женщины с УПР и исходом в СР n=56	Женщины с УПР и исходом в ПР в течение 48 ч n=16	p1	Женщины с УПР и исходом в ПР по истечении 48 ч n=27	p2	p3
Амплитудные характеристики ЭГГ						
Максимальная амплитуда	0,81 [0,58; 1,29]	1,43 [1,05; 1,70]	0,005	0,91 [0,56; 1,70]		
Средняя амплитуда	0,87 [0,59; 1,21]	1,46 [1,16; 1,77]	0,002	1,00 [0,66; 1,41]		
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,75 [0,44; 1,47]	1,74 [1,07; 1,92]	0,010	0,88 [0,50; 2,05]		
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,83 [0,45; 1,30]	1,56 [1,24; 1,93]	0,014	0,98 [0,51; 2,14]		
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	0,67 [0,44; 1,33]	1,47 [1,12; 2,51]	0,016	1,02 [0,45; 2,00]		
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	0,70 [0,45; 1,28]	1,70 [1,25; 2,22]	0,010	1,09 [0,47; 2,13]		

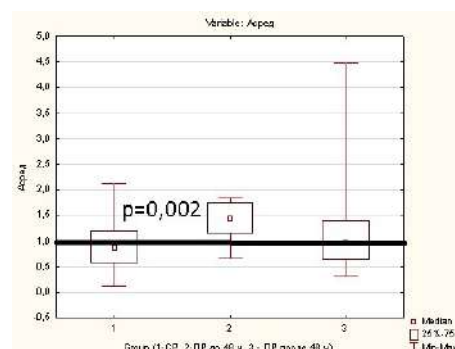
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,69 [0,39; 1,17]	1,30 [1,12; 1,89]	0,010	0,73 [0,43; 1,65]		
Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,68 [0,37; 1,15]	1,38 [0,89; 2,05]	0,025	0,84 [0,41; 1,71]		
Спектральные характеристики ЭГГ						
Максимальная амплитуда спектра	0,83 [0,56; 1,24]	1,55 [1,18; 1,83]	0,002	0,93 [0,57; 1,41]		
Максимальная мощность спектра	0,74 [0,27; 1,78]	2,31 [0,82; 2,74]	0,006	0,92 [0,31; 2,40]		
Средняя амплитуда спектра	0,82 [0,58; 1,32]	1,54 [1,15; 1,61]	0,001	0,97 [0,58; 1,53]		
Средняя мощность спектра	0,59 [0,30; 1,72]	1,78 [0,71; 2,25]	0,018	0,76 [0,27; 2,60]		
Полная амплитуда спектра	0,81 [0,57; 1,33]	1,54 [1,14; 1,65]	0,001	1,10 [0,59; 1,67]		
Полная мощность спектра	0,58 [0,30; 1,74]	1,72 [0,70; 2,60]	0,019	0,99 [0,33; 2,77]		
Доминирующая частота спектра	0,99 [0,91; 1,10]	0,98 [0,92; 1,06]		0,98 [0,86; 1,09]		
Средняя частота спектра	1,04 [0,91; 1,11]	1,00 [0,89; 1,11]		0,99 [0,92; 1,10]		
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот						
Отношение максимальной амплитуды спектра	1,04 [0,83; 1,59]	1,52 [1,08; 2,15]	0,026	1,01 [0,78; 1,22]		0,048
Отношение максимальной мощности спектра	1,23 [0,70; 1,92]	2,24 [0,99; 3,55]	0,042	1,08 [0,59; 1,68]		
Отношение средней амплитуды спектра	1,01 [0,85; 1,32]	1,23 [1,06; 1,62]		1,03 [0,79; 1,15]		0,048
Отношение средней мощ-	1,18 [0,67; 1,83]	1,82 [0,98; 3,45]		1,09 [0,69; 1,55]		

ности спектра						
Отношение полной амплитуды спектра	1,01 [0,82; 1,31]	1,24 [1,01; 1,65]		1,03 [0,81; 1,15]		0,048
Отношение полной мощности спектра	1,18 [0,66; 1,78]	1,54 [0,95; 3,50]		1,11 [0,70; 1,60]		
Отношение доминирующей частоты спектра	1,00 [0,95; 1,05]	0,95 [0,91; 1,09]		1,01 [0,94; 1,09]		
Отношение средней частоты спектра	1,00 [0,97; 1,04]	0,93 [0,89; 0,96]	0,002	1,01 [0,97; 1,08]		0,002
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот						
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	1,28 [0,70; 1,82]	1,23 [0,96; 1,50]		1,14 [0,79; 1,54]		
Отношение средней амплитуды ЭГГ	1,32 [0,75; 2,00]	1,31 [0,91; 1,67]		1,25 [0,76; 1,87]		

- p1 - достоверность отличий между группой УПР и исходом в СР и группой УПР и исходом в ПР в ближайшие 48 ч от начала терапии;
- p2 - достоверность отличий между группой УПР и исходом в СР и группой УПР и исходом в ПР по истечении 48 ч от начала терапии;
- p3 - достоверность отличий между группами УПР и исходом в ПР в ближайшие 48 ч и ПР по истечении 48 ч от начала терапии.

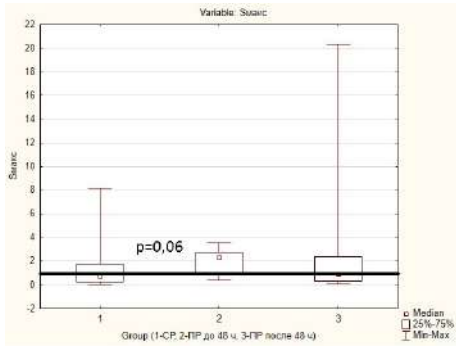


Максимальная амплитуда, отн.ед.

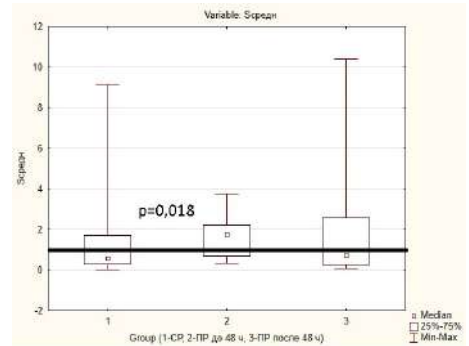


Средняя амплитуда, отн.ед.

Рис.6.9. Изменения амплитудных показателей ЭГГ в течение 2 часов токолитической терапии в зависимости от исхода УПР: 1 – СР, 2 – ПР в течение 48 ч, 3 – ПР после 48 ч

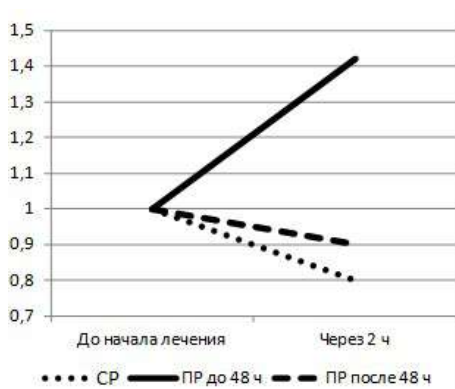


Максимальная мощность спектра,
отн.ед.

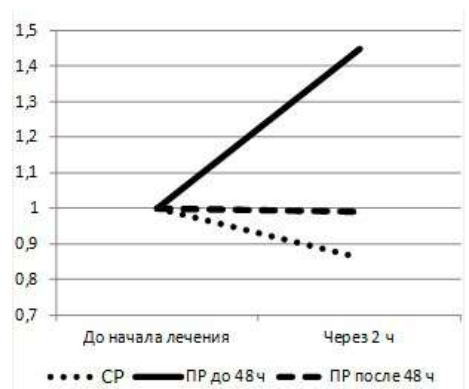
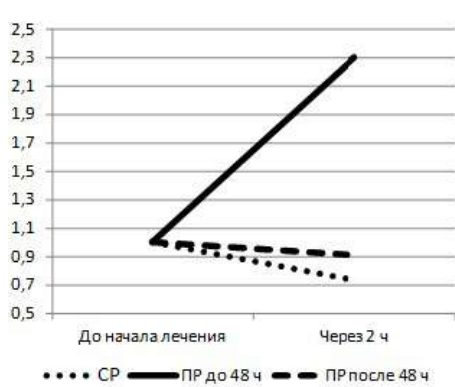


Средняя мощность спектра, отн.ед

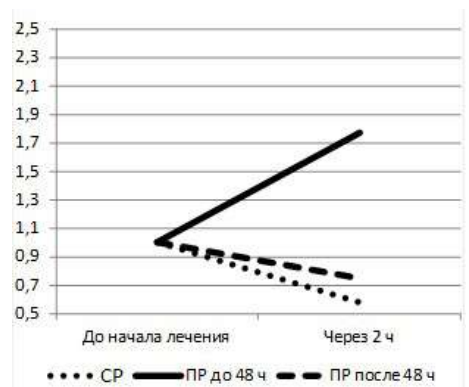
Рис.6.10. Изменения спектральных показателей ЭГГ в течение 2 часов токолитической терапии в зависимости от исхода УПР: 1 – СР, 2 – ПР в течение 48 ч, 3 – ПР после 48 ч



Максимальная амплитуда



Средняя амплитуда



Максимальная мощность спектра

Средняя мощность спектра

Рис.6.11. Динамика отдельных амплитудных и спектральных показателей ЭГГ в течение 2 часов токолитической терапии в зависимости от исхода УПР

С использованием ROC-анализа проведена оценка информативности относительного изменения амплитудных и спектральных показателей ЭГГ после 2-часовой токолитической терапии в отношении срока ПР при УПР. Определена умеренная прогностическая значимость некоторых показателей ЭГГ для прогнозирования наступления ПР в течение первых 48 ч проведения токолитической терапии при УПР (рис.6.12).

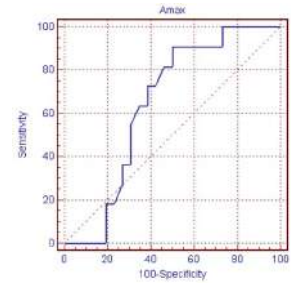
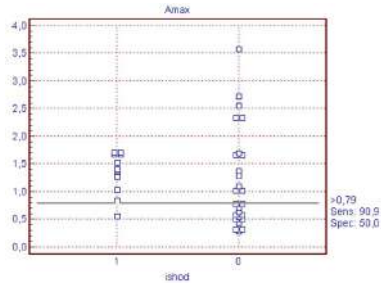
Так, для максимальной амплитуды (отн.ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР стала величина показателя $>0,79$ с чувствительностью 90,9% и специфичностью 50,0%. Предсказательная ценность отрицательного результата – 92,9%.

Для средней амплитуды (отн.ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР является величина показателя $>1,28$ с чувствительностью 72,7% и специфичностью 73,1%. Предсказательная ценность отрицательного результата – 86,4%.

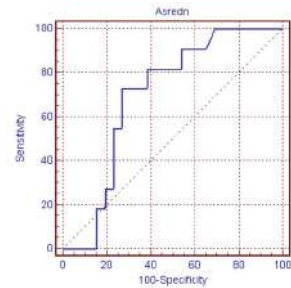
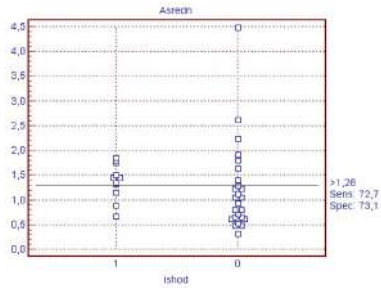
Для максимальной мощности спектра (отн.ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР стала величина показателя $>1,9$ с чувствительностью 63,6% и специфичностью 73,1%. Предсказательная ценность положительного результата – 82,6%.

Для средней мощности спектра (отн.ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР является величина показателя $>1,6$ с чувствительностью 72,7% и специфичностью 69,2%. Предсказательная ценность положительного результата – 85,7%.

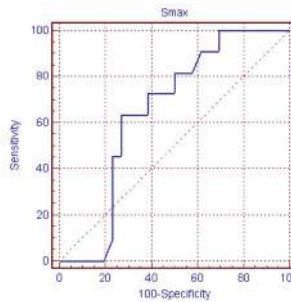
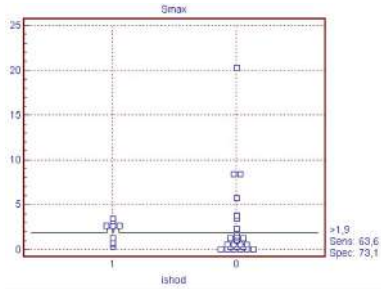
Анализ биоэлектрической активности матки через 48 ч и 7 суток от начала курса токолитической терапии не выявил различий между женщинами, родившими преждевременно и своевременно.



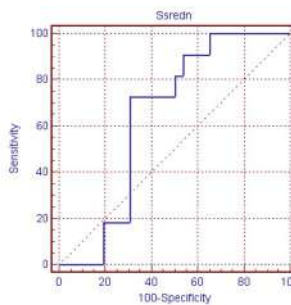
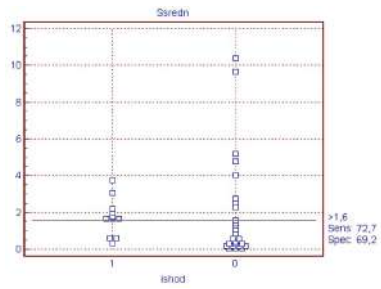
Максимальная амплитуда, отн.ед.



Средняя амплитуда, отн.ед.



Максимальная мощность спектра, отн.ед.



Средняя мощность спектра, отн.ед.

Рис.6.12. Прогностическая значимость относительного изменения амплитудных и спектральных показателей ЭГГ после 2-часовой токолитической терапии в отношении срока ПР при УПР: 1 – до 48 ч, 0 – после 48 ч

С учетом установленного нами факта зависимости показателей ЭГГ от гестационного возраста, нами был проведен анализ показателей биоэлектрической активности матки в зависимости от срока гестации: 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель (табл.6.7). Установлено, что большинство показателей ЭГГ изменялись конкордантно и не различались между собой в этих двух группах.

Таблица 6.7

Показатели амплитудного и спектрального анализа ЭГГ женщин контрольной группы и женщин с угрожающими ПР в зависимости от срока гестации до начала терапии

Показатель ЭГГ до начала терапии	Контрольная группа n=61	Женщины с УПР в сроке 22 ⁰ -33 ⁶ недели гестации n=68	p1	Женщины с УПР в сроке 34 ⁰ -36 ⁶ недель гестации n=31	p2	p3
Амплитудные характеристики ЭГГ						
Максимальная амплитуда, мкВ/с	52,1 [37,1; 108]	71,6 [49,5; 113]	0,024	74,5 [58,9; 119]	0,010	
Средняя амплитуда, мкВ/с	20,2 [15,5; 30,7]	25,4 [19,4; 31,2]		28,2 [22,4; 37,5]	0,004	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	31,2 [15,7; 54,9]	43,5 [29,4; 67,6]	0,041	47,7 [35,7; 79,2]	0,008	
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц), мкВ/с	13,0 [7,64; 24,31]	19,1 [12,7; 28,7]		23,0 [17,0; 35,7]	0,004	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	11,9 [5,39; 30,0]	23,2 [9,48; 33,4]	0,001	23,0 [13,5; 34,1]	0,007	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц), мкВ/с	5,76 [2,64; 13,4]	9,89 [4,51; 13,6]	0,005	10,1 [5,76; 15,0]	0,013	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц), мкВ/с	4,51 [1,64; 10,4]	11,9 [4,51; 16,2]	0,005	11,1 [6,14; 14,4]	0,002	

Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц), мкВ/с	1,89 [0,89; 5,39]	5,01 [2,26; 7,51]	0,007	5,26 [2,76; 7,01]	0,001	
Спектральные характеристики ЭГГ						
Максимальная амплитуда спектра, мкВ/с	6,10 [3,99; 10,2]	7,65 [5,26; 10,3]		8,41 [6,50; 13,0]	0,008	
Максимальная мощность спектра, мкВ ² /с ²	56,1 [19,9; 166]	101 [38,6; 239]	0,043	94,9 [59,9; 263]	0,021	
Средняя амплитуда спектра, мкВ/с	1,69 [1,14; 2,66]	2,15 [1,50; 2,91]	0,047	2,26 [1,71; 3,39]	0,010	
Средняя мощность спектра, мкВ ² /с ²	8,07 [3,12; 19,6]	14,4 [5,45; 39,6]	0,015	14,1 [9,1; 32,2]	0,016	
Полная амплитуда спектра, мкВ/с	52,7 [36,7; 86,9]	70,2 [48,5; 95,9]	0,031	73,5 [54,6; 107]	0,010	
Полная мощность спектра, мкВ ² /с ²	254 [96,6; 662]	487 [180; 1320]	0,013	426 [257; 1075]	0,035	
Доминирующая частота спектра, Гц	0,72 [0,70; 0,81]	0,75 [0,69; 0,81]		0,71 [0,65; 0,76]		
Средняя частота спектра, Гц	0,80 [0,75; 0,86]	0,81 [0,75; 0,87]		0,76 [0,71; 0,81]		
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот						
Отношение максимальной амплитуды спектра	2,99 [2,32; 3,45]	2,71 [2,18; 3,18]		3,26 [2,21; 3,51]		
Отношение максимальной мощности спектра	8,98 [5,07; 11,8]	6,74 [4,91; 11,1]		8,79 [4,58; 13,5]		
Отношение средней амплитуды спектра	3,31 [2,73; 3,73]	3,13 [2,57; 3,73]		3,52 [2,66; 4,15]		
Отношение средней мощности спектра	9,57 [6,75; 13,1]	8,15 [5,98; 12,6]		8,82 [5,93; 15,0]		
Отношение полной ампли-	2,91 [2,41; 3,35]	2,75 [2,25; 3,35]		3,10 [2,38; 3,77]		

туды спектра						
Отношение полной мощности спектра	8,78 [6,13; 11,9]	7,51 [5,28; 11,9]		7,69 [5,40; 13,8]		
Отношение доминирующей частоты спектра	0,42 [0,40; 0,44]	0,43 [0,41; 0,45]	0,008	0,41 [0,39; 0,44]		0,008
Отношение средней частоты спектра	0,43 [0,41; 0,44]	0,43 [0,42; 0,45]	0,025	0,43 [0,41; 0,44]		
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот						
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	6,75 [4,43; 10,6]	4,85 [3,26; 6,61]	0,004	5,01 [3,55; 6,34]	0,002	
Отношение средней амплитуды ЭГГ	6,19 [4,29; 9,34]	5,10 [3,06; 6,31]	0,007	5,03 [3,63; 6,37]	0,007	

p1 – достоверность отличий между контрольной группой и группой УПР в 22⁰-33⁶ недели гестации;

p2 – достоверность отличий между контрольной группой и группой УПР в 34⁰-36⁶ недель гестации;

p3 – достоверность отличий между группами УПР в 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель гестации.

При динамическом цветовом картировании обнаружена зависимость локализации очага максимальной биоэлектрической активности от наличия УПР и срока беременности (рис.6.13). У беременных с УПР в 22⁰-27⁶ недель (рис.6.13, а) электрическая активность матки преобладала в левом маточном углу – 50,2% (левое верхнее отведение), в контрольной группе – в правом маточном углу. У обследованных женщин в 28⁰-33⁶ недели беременности как в основной, так и в контрольной группах (рис.6.13, б) повышенная электрическая активность охватывала дно матки (правое и левое верхние отведения). У беременных с УПР в сроки 34⁰-36⁶ недель гестации (рис.6.13, в) картина топографического распределения очагов с повышенной электрической активностью была следующей: в области дна матки – 28,6% (правое и левое верхние отведения), в нижнем маточном сегменте – 33,3% (правое и левое нижние отведения).

СПРАВА	Контроль – 50,2% Угроза – 0,0%	Контроль – 8,3% Угроза – 50,2%	СЛЕВА
Контроль – 0,0% Угроза – 0,0%	Контроль – 0,0% Угроза – 24,9%	Контроль – 16,6% Угроза – 8,3%	Контроль – 16,6% Угроза – 8,3%
	Контроль – 8,3% Угроза – 0,0%	Контроль – 0,0% Угроза – 8,3%	

а

СПРАВА	Контроль – 21,4% Угроза – 21,3%	Контроль – 28,3% Угроза – 21,3%	СЛЕВА
Контроль – 17,9% Угроза – 14,4%	Контроль – 7,2% Угроза – 10,7%	Контроль – 3,6% Угроза – 0,0%	Контроль – 3,6% Угроза – 17,9%
	Контроль – 10,8% Угроза – 7,2 %	Контроль – 7,2% Угроза – 7,2%	

б

СПРАВА	Контроль – 9,5% Угроза – 14,3%	Контроль – 33,3% Угроза – 14,3%	СЛЕВА
Контроль – 14,3% Угроза – 9,5%	Контроль – 4,8% Угроза – 9,5%	Контроль – 9,5% Угроза – 14,3%	Контроль – 28,6% Угроза – 4,8%
	Контроль – 0,0% Угроза – 14,3%	Контроль – 0,0% Угроза – 19,0%	

в

Рис.6.13. Топографическое распределение доминирующих очагов биоэлектрической активности матки у обследованных женщин в 22⁰-27⁶ недель (а), 28⁰-33⁶ недели (б) и в 34⁰-36⁶ недель гестации (в)

При сравнении относительного изменения показателей ЭГГ в течение двухчасового токолиза выявлены его особенности в зависимости от срока беременности (табл.6.8). У женщин со сроком гестации 34⁰-36⁶ недель наблюдалось более выраженное уменьшение максимальной и средней амплитуды ЭГГ на низких частотах (0,1-1 ГЦ) и максимальной амплитуды спектра. При анализе изменений отношений спектральных характеристик ЭГГ в диапазонах низких и высоких частот установлено, что снижение отношений всех спектральных характеристик было более выражено при УПР в 34⁰-36⁶ недель гестации.

Относительные изменения показателей амплитудного и спектрального анализа ЭГГ через 2 часа от начала терапии женщин с угрожающими ПР в зависимости от срока гестации

Показатели ЭГГ через 2 ч от начала терапии	Женщины с УПР в сроке 22 ⁰ -33 ⁶ недели гестации n=68	Женщины с УПР в сроке 34 ⁰ -36 ⁶ недель гестации n=31	p
Амплитудные характеристики ЭГГ			
Максимальная амплитуда	0,90 [0,62; 1,43]	0,89 [0,58; 1,29]	
Средняя амплитуда	1,00 [0,68; 1,41]	0,87 [0,66; 1,21]	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,97 [0,53; 1,92]	0,81 [0,52; 1,28]	0,024
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	1,00 [0,51; 1,81]	0,80 [0,54; 1,26]	0,020
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	0,76 [0,45; 1,62]	0,84 [0,47; 1,61]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	0,84 [0,46; 1,93]	0,77 [0,49; 1,73]	
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,80 [0,43; 1,55]	0,85 [0,43; 1,29]	
Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,80 [0,41; 1,41]	0,77 [0,47; 1,43]	
Спектральные характеристики ЭГГ			
Максимальная амплитуда спектра	0,96 [0,64; 1,55]	0,83 [0,56; 1,20]	0,036
Максимальная мощность спектра	0,81 [0,32; 2,31]	1,17 [0,32; 1,71]	
Средняя амплитуда спектра	0,96 [0,60; 1,48]	0,84 [0,58; 1,31]	
Средняя мощность спектра	0,71 [0,32; 1,94]	0,87 [0,30; 1,74]	
Полная амплитуда спектра	0,98 [0,63; 1,50]	0,86 [0,58; 1,35]	
Полная мощность спектра	0,70 [0,33; 2,00]	1,06 [0,30; 1,94]	
Доминирующая частота спектра	0,98 [0,89; 1,08]	1,01 [0,96; 1,15]	
Средняя частота спектра	0,98 [0,89; 1,10]	1,07 [0,94; 1,10]	
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот			
Отношение максимальной амплитуды спектра	1,11 [0,94; 1,73]	0,97 [0,65; 1,40]	0,017
Отношение максимальной мощности спектра	1,30 [0,76; 2,83]	1,02 [0,43; 1,68]	0,013
Отношение средней амплитуды спектра	1,07 [0,90; 1,38]	1,01 [0,69; 1,22]	0,008

Отношение средней мощности спектра	1,22 [0,78; 2,01]	1,06 [0,40; 1,50]	0,015
Отношение полной амплитуды спектра	1,07 [0,89; 1,43]	1,01 [0,69; 1,20]	0,007
Отношение полной мощности спектра	1,20 [0,77; 1,96]	1,07 [0,39; 1,51]	0,029
Отношение доминирующей частоты спектра	0,99 [0,94; 1,05]	1,03 [0,97; 1,12]	0,028
Отношение средней частоты спектра	0,99 [0,96; 1,04]	1,01 [0,96; 1,09]	
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот			
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	1,33 [0,79; 1,77]	1,10 [0,59; 1,57]	
Отношение средней амплитуды ЭГГ	1,44 [0,83; 1,89]	1,05 [0,68; 1,63]	

p - достоверность отличий между группами УПР в 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель гестации.

Более выраженное снижение амплитудных и спектральных характеристик ЭГГ у беременных с УПР в сроке 34⁰-36⁶ недель гестации обнаруживалось и через 48 ч от начала токолитической терапии (табл.6.9).

Таблица 6.9

Относительные изменения показателей амплитудного и спектрального анализа ЭГГ через 48 часов от начала терапии женщин с УПР в зависимости от срока гестации

Показатели ЭГГ через 48 ч от начала терапии	Женщины с УПР в сроке 22 ⁰ -33 ⁶ недели гестации n=68	Женщины с УПР в сроке 34 ⁰ -36 ⁶ недель гестации n=31	p
Амплитудные характеристики ЭГГ			
Максимальная амплитуда	0,94 [0,52; 1,85]	0,61 [0,39; 0,92]	0,001
Средняя амплитуда	0,97 [0,72; 1,66]	0,66 [0,54; 0,99]	0,001
Максимальная амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,96 [0,60; 2,14]	0,47 [0,34; 0,88]	0,005
Средняя амплитуда (в диапазоне 0,5-1 Гц)	0,94 [0,66; 1,94]	0,52 [0,35; 0,92]	0,003
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	1,09 [0,41; 1,97]	0,42 [0,20; 1,16]	0,039
Средняя амплитуда (в диапазоне 1-1,5 Гц)	1,07 [0,46; 2,02]	0,43 [0,20; 1,19]	0,026
Максимальная амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,86 [0,31; 2,04]	0,39 [0,25; 0,66]	0,031

Средняя амплитуда (в диапазоне 1,5-2 Гц)	0,78 [0,29; 2,01]	0,38 [0,20; 0,82]	0,009
Спектральные характеристики ЭГГ			
Максимальная амплитуда спектра	0,94 [0,68; 1,80]	0,60 [0,38; 0,93]	0,001
Максимальная мощность спектра	0,97 [0,31; 2,67]	0,43 [0,22; 1,07]	0,013
Средняя амплитуда спектра	0,97 [0,60; 1,75]	0,63 [0,47; 1,00]	0,001
Средняя мощность спектра	0,86 [0,31; 2,92]	0,46 [0,22; 1,13]	0,016
Полная амплитуда спектра	0,98 [0,67; 1,77]	0,63 [0,49; 1,00]	0,002
Полная мощность спектра	0,86 [0,28; 2,94]	0,48 [0,22; 1,54]	0,028
Доминирующая частота спектра	0,94 [0,87; 1,06]	1,06 [0,96; 1,11]	0,036
Средняя частота спектра	0,98 [0,91; 1,05]	1,06 [0,98; 1,12]	0,014
Отношение спектральных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот			
Отношение максимальной амплитуды спектра	1,16 [0,95; 1,75]	0,89 [0,71; 1,42]	0,004
Отношение максимальной мощности спектра	1,46 [0,91; 3,08]	0,68 [0,44; 1,35]	0,001
Отношение средней амплитуды спектра	1,18 [0,94; 1,44]	0,95 [0,73; 1,18]	0,001
Отношение средней мощности спектра	1,47 [0,82; 2,72]	0,66 [0,51; 1,21]	0,000
Отношение полной амплитуды спектра	1,19 [0,92; 1,48]	0,93 [0,70; 1,16]	0,001
Отношение полной мощности спектра	1,46 [0,85; 2,84]	0,68 [0,49; 1,26]	0,000
Отношение доминирующей частоты спектра	0,99 [0,94; 1,03]	1,06 [1,01; 1,09]	0,002
Отношение средней частоты спектра	1,00 [0,98; 1,04]	1,05 [0,99; 1,09]	0,025
Отношение амплитудных показателей ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот			
Отношение максимальной амплитуды ЭГГ	1,31 [0,84; 1,90]	1,26 [1,11; 1,63]	
Отношение средней амплитуды ЭГГ	1,29 [0,86; 2,11]	1,54 [1,08; 1,87]	

p - достоверность отличий между группами угрожающих ПР в 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель гестации.

Таким образом, оценка биоэлектрической активности матки при помощи ЭГГ является информативным методом оценки ее сократительной активности. У

женщин с УПР увеличены амплитудные и спектральные показатели электрогистерографии по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Установлено, что эффективность токолитической терапии с использованием селективного β_2 -адреномиметика (гексопреналина сульфата) ассоциирована с более высокими исходными показателями ЭГГ. У беременных с УПР, у которых развиваются ПР в течение 48 часов от начала токолитической терапии, показатели ЭГГ возрастают в течение первых 2 часов в отличие от женщин, у которых в дальнейшем происходят ПР после 48 часов токолитической терапии или роды в сроке доношенной беременности. Эти изменения не зависят от срока беременности.

Разработанные референтные значения показателей ЭГГ, диагностические и прогностические критерии могут быть использованы в клинической практике.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Для изучения особенностей гемостаза в патогенезе угрожающих преждевременных родов проведено исследование показателей свертывания крови (расширенная коагулограмма и тромбоэластограмма). Дополнительно проведен индивидуальный анализ указанных показателей. Для этого оценивалась частота встречаемости значений, относящихся к Q_1 ($<Q_{25\%}$), Q_2 - Q_3 ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$) и Q_4 ($>Q_{75\%}$).

У женщин контрольной и основной групп показатели времени свертывания крови были в пределах нормальных значений (табл.7.1). Однако, при индивидуальном анализе у женщин с УПР установлено увеличение частоты встречаемости более высоких показателей ($p=0,046$) и уменьшение средних значений ($p=0,01$) по сравнению с контрольной группой. Тенденция к уменьшению частоты встречаемости средних значений сохраняется и при исходе беременности в ПР у беременных с УПР ($p=0,01$). Отличия времени свертывания крови от исхода беременности у женщин основной группы не обнаружено.

У пациенток основной группы АЧТВ (табл.7.1., рис.7.1.) было ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,001$). Выявлено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение средних показателей. Зависимости показателя АЧТВ от исхода беременности у женщин с УПР не установлено. У женщин основной группы независимо от исхода беременности АЧТВ было ниже по сравнению с беременными контрольной группы. При УПР и исходом в СР обнаружено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение частоты встречаемости средних и низких значений по сравнению с контрольной группой. У беременных с УПР и исходом в ПР также наблюдается увеличение частоты встречаемости низких показателей АЧТВ.

Показатель МНО у обследованных женщин в группах не отличался.

У беременных с УПР тромбиновое время было ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,018$). При индивидуальном анализе обнаружено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение средних значений. Сходная тенденция частоты встречаемости низких и средних показателей наблюдается и у женщин основной группы как с исходом беременности в СР, так и в ПР. Зависимости значения тромбинового времени от исхода беременности у женщин с УПР не установлено.

В основной группе содержание фибриногена плазмы не отличалось от контрольной группы. Однако, выявлено снижение средних значений данного показателя. При индивидуальном анализе у беременных с УПР и исходом в ПР отмечается увеличение низких показателей и уменьшение средних значений как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с женщинами с УПР, родившими своевременно.

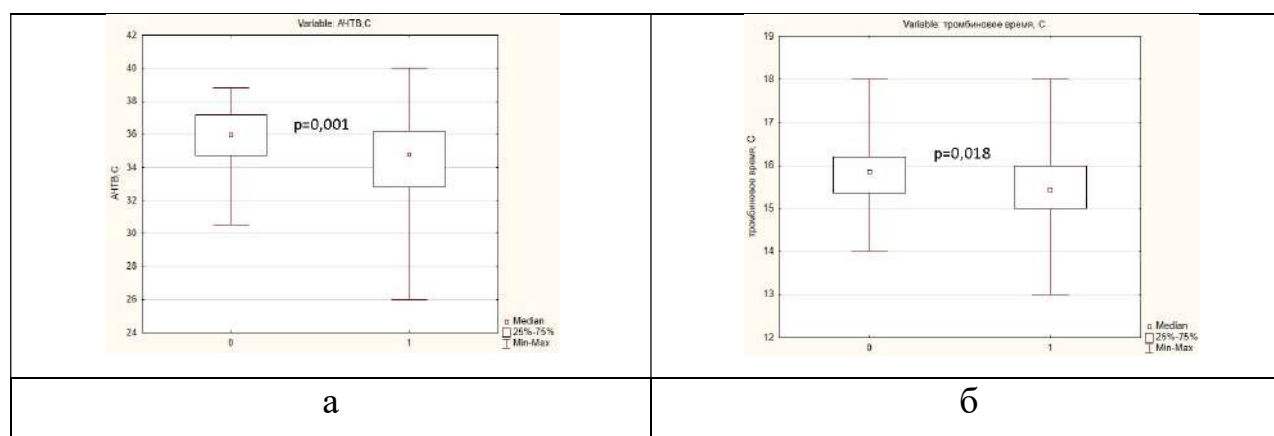
В группе женщин с УПР фибринолитическая активность была выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,004$). Установлено увеличение высоких показателей и уменьшение средних значений. Такие же отличия наблюдаются у женщин с УПР и разным исходом беременности по сравнению беременными группы контроля. У пациенток основной группы не было выявлено отличий фибринолитической активности в зависимости от исхода беременности. У женщин с УПР независимо от исхода беременности наблюдалось увеличение фибринолитической активности по сравнению с контрольной группой.

В группе женщин с угрожающими преждевременными родами фактор Виллебранда был выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,004$). При индивидуальном анализе обнаружено увеличение высоких значений. Такие же отличия наблюдаются у пациенток с УПР и разным исходом беременности по сравнению беременными группы контроля. У женщин основной группы не было выявлено отличий фактора Виллебранда в зависимости от исхода беременности.

В группе женщин с УПР содержание растворимых комплексов фибринмономера (РКФМ) было выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,018$). Частота встречаемости высоких показателей была выше в 2,3 раза. У пациенток основной группы не было выявлено отличий содержания РКФМ в зависимости от исхода беременности. Однако, у женщин с УПР и исходом в ПР частота встречаемости высоких показателей была выше в 3 раза по сравнению с контрольной группой.

У женщин с УПР и исходом в ПР резистентность фактора V к протеину С (рис.7.2) была ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$) и женщинами с УПР, родившими своевременно ($p=0,004$). При индивидуальном анализе установлено снижение в 2,6 раза высоких значений по сравнению с пациентками основной группы с исходом в СР.

Проведено исследование диагностической значимости показателей гемостаза при угрожающих преждевременных родах с использованием ROC-анализа. Установлено, что прогностическим значением у беременных с симптомами угрожающих преждевременных родов в сроке 24-34 недель гестации (рис.7.3) обладает показатель резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC).



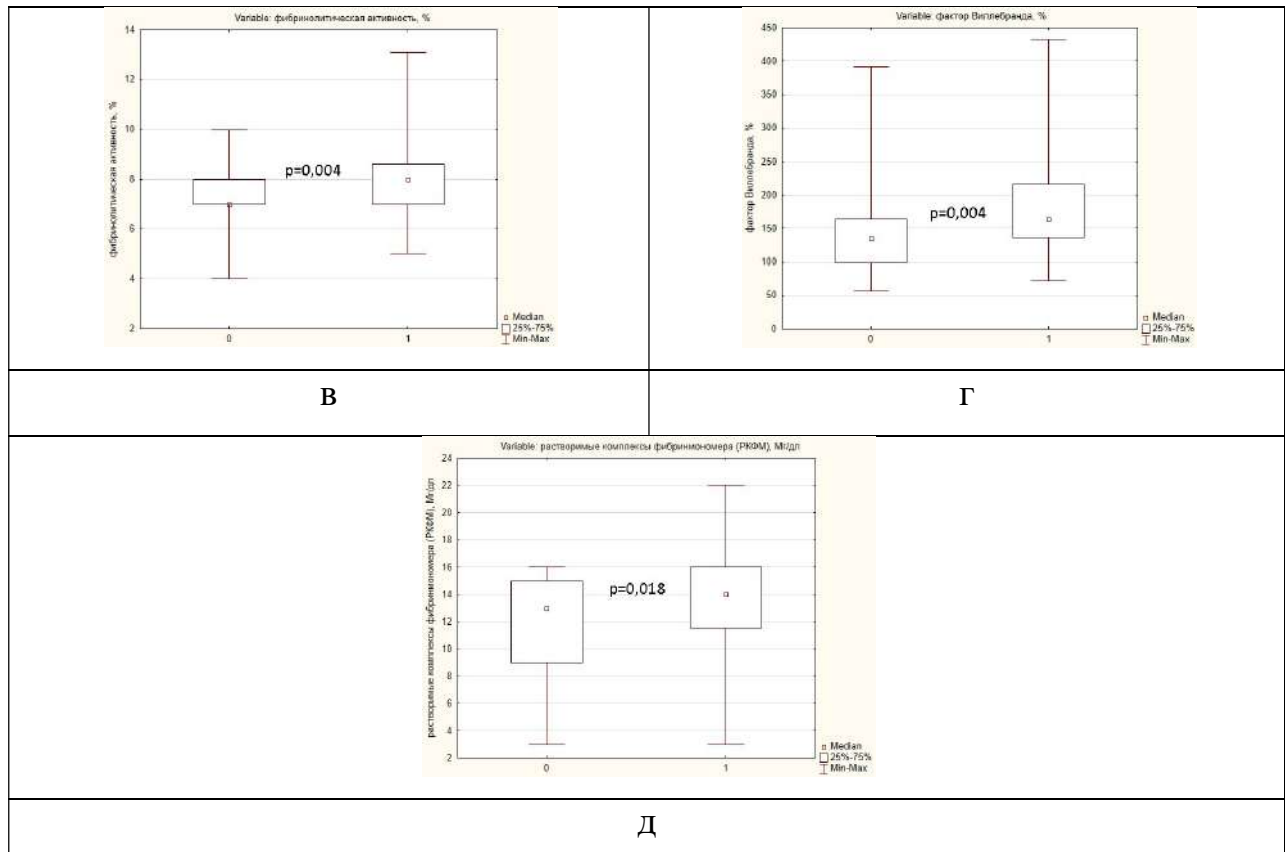


Рис.7.1. Показатели расширенной коагулограммы у женщин с нормально протекающей беременностью (0) и осложнившейся угрожающими преждевременными родами (1): а – АЧТВ, б – тромбиновое время, в – фибринолитическая активность, г - фактор Виллебранда, д - растворимые комплексы фибриногена (РКФМ),

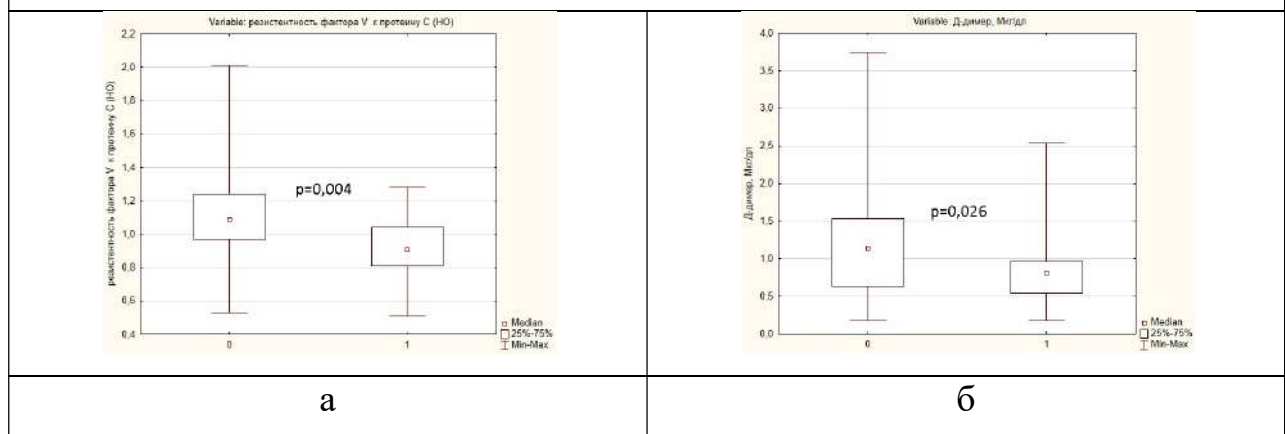


Рис.7.2. Особенности показателей расширенной коагулограммы (а – резистентность фактора V к протеину С, б – концентрация Д-димера) у беременных с УПР в зависимости от исхода беременности: 0 – СР, 1 – ПР

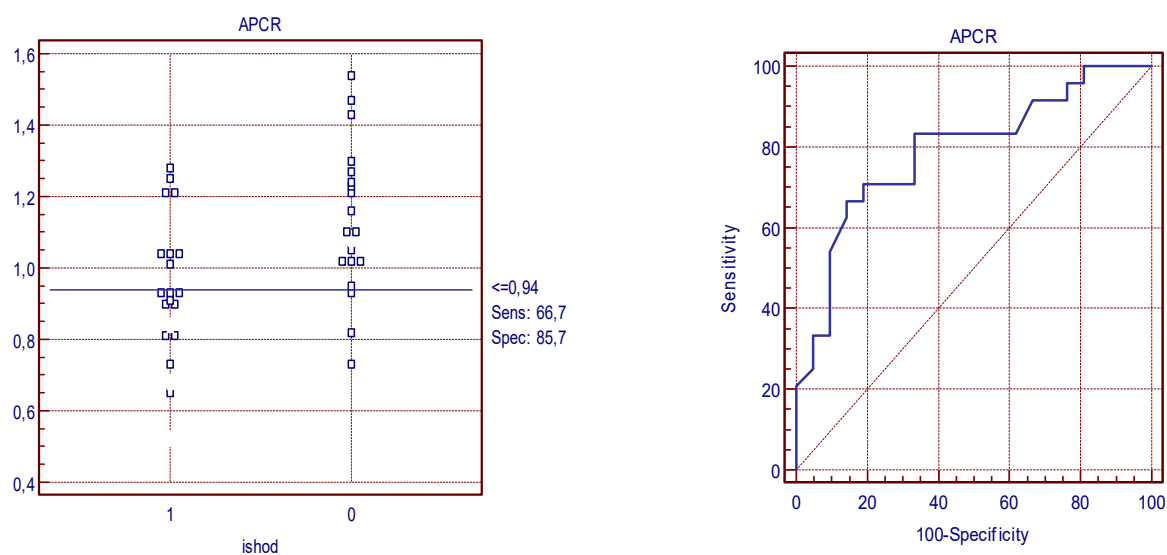


Рис.7.3. Результаты ROC-анализа показателя резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC) у беременных с симптомами угрожающих преждевременных родов в сроке 24-34 недель гестации (0 – СР, 1 – ПР)

На основании этих данных разработан способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах. При значении показателя равном 0,94 или менее прогнозируют преждевременные роды (точность метода – 75,6 %, чувствительность – 66,7 % и специфичность – 85,7 %).

Получен патент на изобретение № 2630573 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах».

У беременных с УПР и исходом в ПР содержание Д-димера было ниже по сравнению с женщинами с УПР, родившими своевременно ($p=0,026$). При индивидуальном анализе выявлено уменьшение средних значений данного показателя.

У беременных контрольной и основной групп показатели антитромбина и протеина С были в пределах нормальных значений и не отличались внутри групп обследованных женщин.

Вязко-эластические свойства крови при ее свертывании оценивали методом тромбоэластографии. Отличий показателей тромбоэластограммы у женщин ос-

новной группы в сравнении с контрольной группой и в зависимости от исхода беременности выявлено не было (табл. 7.2).

При исследовании показателей свертывания крови в зависимости от срока ПР у женщин основной группы обнаружено, что большинство показателей (время свертывания крови, АЧТВ, МНО, тромбиновое время, фибриноген, фибринолитическая активность, фактор Виллебранда, антитромбин, протеин С, РКФМ) не имеют отличий (табл.7.3).

Резистентность фактора V к протеину С у пациенток с УПР, родивших преждевременно в срок 34⁰-36⁶ недель, была ниже по сравнению с женщинами, родившими в срок (p=0,003).

У беременных с УПР и исходом в ПР в срок 34⁰-36⁶ недель содержание Д-димера было ниже по сравнению с женщинами с УПР с исходом в СР (p=0,009).

Показатели тромбоэластограммы у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от срока гестации не имели достоверных отличий (табл. 7.4).

Таблица 7.1

Показатели расширенной коагулограммы у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР

Показатель	Контрольная группа			Основная группа (УПР)			УПР (в зависимости от исхода)					
							СР			ПР		
Время свертывания венозной крови, мин	7,00 [6;00; 7;00] 6,46±0,12 n = 68			6,00 [6,00; 7,00] 6,58±0,12 n = 109			7,00 [6,00; 7,00] 6,70±0,15 n = 59			6,00 [6,00; 7,00] 6,45±0,18 n = 50		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	8 (11,8%)	53 (77,9%)	7 (10,3%)	20 (18,4%)	65 (59,6%)	24 (22,0%)	9 (15,3%)	37 (62,7%)	13 (22,0%)	11 (22,0%)	28 (56,0%)	11 (22,0%)
p1					0,01	0,046					0,01	
АЧТВ, с	36,00 [34,70; 37,20] 35,8±0,23 n = 67			34,80 [32,80; 36,20] 34,1±0,30 n = 110			34,20 [32,00; 36,00] 33,7±0,41 n = 59			35,00 [33,00; 36,40] 34,6±0,42 n = 51		
p1					0,001			0,0001			0,015	
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	16 (23,9%)	38 (56,7%)	13 (19,4%)	57 (51,8%)	42 (38,2%)	11 (10,0%)	36 (61,0%)	19 (32,2%)	4 (6,8%)	21 (41,2%)	23 (45,1%)	7 (13,7%)
p1				0,001	0,02		0,001	0,006	0,04	0,04		
МНО, %	1,00 [1,00; 1,00] 1,00±0,01 n = 68			1,00 [1,00; 1,00] 1,00±0,01 n = 110			1,00 [1,00; 1,00] 1,00±0,01 n = 59			1,00 [1,00; 1,00] 0,99±0,01 n = 51		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	5 (7,4%)	59 (86,8%)	4 (5,9%)	5 (4,5%)	99 (90,0%)	6 (5,5%)	1 (1,7%)	54 (91,5%)	4 (6,8%)	4 (7,8%)	45 (88,2%)	2 (3,9%)
Тромби-	15,85 [15,35; 16,20]			15,45 [15,00; 16,00]			15,50 [15,00; 16,00]			15,40 [15,00; 16,10]		

новое время, с	15,8±0,09 n = 68			15,5±0,10 n = 110			15,5±0,13 n = 59			15,5±0,14 n = 51			
p1				0,018			0,049						
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	
	17 (25,0%)	36 (52,9%)	15 (22,1%)	60 (54,5%)	30 (27,3%)	20 (18,2%)	36 (61,0%)	13 (22,0%)	10 (16,9%)	24 (47,1%)	17 (33,3%)	10 (19,6%)	
p1				0,001	0,001		0,001	0,001		0,01	0,03		
Фибриноген плазмы, г/л	4,60 [4,13; 5,00] 4,62±0,10 n = 68			4,75 [3,96; 5,26] 4,67±0,09 n = 109			4,83 [4,20; 5,25] 4,72±0,09 n = 58			4,40 [3,55; 5,39] 4,62±0,16 n = 51			
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	
	17 (25,0%)	34 (50,0%)	17 (25,0%)	35 (32,1%)	36 (33,0%)	38 (34,9%)	12 (20,7%)	25 (43,1%)	21 (36,2%)	23 (45,1%)	11 (21,6%)	17 (33,3%)	
p1				0,02						0,02	0,002		
p2										0,006	0,017		
Фибринолитическая активность, %	7,00 [7,00; 8,00] 7,14±0,13 n = 65			8,00 [7,00; 8,60] 7,88±0,15 n = 107			8,00 [7,00; 8,50] 7,88±0,22 n = 57			8,00 [7,00; 9,00] 7,88±0,22 n = 50			
p1				0,004			0,005			0,005			
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	
	13 (20,0%)	47 (72,3%)	5 (7,7%)	23 (21,5%)	50 (46,7%)	34 (31,8%)	13 (22,8%)	27 (47,4%)	17 (29,8%)	10 (20,0%)	23 (46,0%)	17 (34,0%)	
p1				0,001			0,001	0,005		0,002	0,004		0,001
Фактор Виллебранда, %	135,0 [99,00; 164,0] 142,9±7,52 n = 69			164,00 [136,00; 216,00] 186,3±10,5 n = 66			157,00 [139,00; 216,00] 179,5±13,4 n = 37			167,00 [127,00; 225,00] 195,0±16,8 n = 29			
p1				0,004			0,02			0,007			
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	
	17 (24,6%)	35 (50,8%)	17 (24,6%)	9 (13,6%)	24 (36,4%)	33 (50,0%)	5 (13,5%)	15 (40,5%)	17 (45,9%)	4 (13,8%)	9 (31,0%)	16 (55,2%)	

p1						0,004			0,04			0,007
Антитромбин, %	106,0 [93,00; 113;0] 103,1±2,57 n = 69			102,00 [91,00; 114,00] 102,1±2,09 n = 69			102,00 [91,00; 116,00] 102,4±3,02 n = 39			101,00 [92,00; 112,50] 101,7±2,81 n = 30		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	16 (23,2%)	37 (53,6%)	16 (23,2%)	21 (30,4%)	29 (42,0%)	19 (27,6%)	13 (33,3%)	14 (35,9%)	12 (30,8%)	8 (26,7%)	15 (50,0%)	7 (23,3%)
Протеин С, %	115,0 [103,00; 128;0] 113,7±2,28 n = 69			114,00 [97,00; 128,00] 112,2±2,97 n = 70			115,50 [94,00; 128,00] 111,7±4,09 n = 40			111,50 [99,50; 122,00] 112,8±4,34 n = 30		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	17 (24,6%)	36 (52,2%)	16 (23,2%)	23 (32,9%)	32 (45,7%)	15 (21,4%)	14 (35,0%)	17 (42,5%)	9 (22,5%)	9 (30,0%)	15 (50,0%)	6 (20,0%)
Резистентность фактора V к протеину С (НО)	1,02 [0,88; 1,10] 1,04±0,04 n = 58			1,02 [0,83; 1,21] 1,01±0,04 n = 62			1,10 [0,96; 1,25] 1,10±0,05 n = 33			0,92 [0,81; 1,04] 0,91±0,04 n = 29		
p1										0,01		
p2										0,004		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	14 (24,1%)	30 (51,7%)	14 (24,1%)	19 (30,6 %)	23 (37,1%)	20 (32,3%)	7 (21,2%)	11 (33,3%)	15 (45,5%)	12 (41,4%)	12 (41,4%)	5 (17,2%)
p2										0,04		
Растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ), мг/дл	13,00 [9,00; 15,00] 11,7±0,48 n = 69			14,00 [11,50; 16,00] 13,3±0,57 n = 56			14,00 [11,00; 16,00] 13,3±0,66 n = 35			14,00 [14,00; 16,00] 13,5±1,05 n = 21		

p1				0,018								
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	16 (23,2%)	43 (62,3%)	10 (14,5%)	9 (16,1%)	28 (50,0%)	19 (33,9%)	5 (14,3%)	20 (57,1%)	10 (28,6%)	4 (19,0%)	8 (38,1%)	9 (42,9%)
p1						0,02						0,01
Д-димер, мкг/мл	0,75 [0,59; 0,98] 0,93±0,09 n = 68			0,90 [0,61; 1,42] 1,08±0,08 n = 69			1,14 [0,71; 1,53] 1,23±0,12 n = 39			0,82 [0,54; 1,02] 0,89±0,09 n = 30		
p2										0,026		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	17 (25,0%)	34 (50,0%)	17 (25,0%)	16 (23,2%)	41 (59,4%)	12 (17,4%)	6 (15,4%)	28 (71,8%)	5 (12,8%)	10 (33,3%)	13 (43,3%)	7 (23,3%)
p2											0,03	

p1 - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой УПР, закончившихся СР

Таблица 7.2

Показатели тромбоэластограммы у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР

Показатель	Контрольная группа			Основная группа (УПР)			УПР (в зависимости от исхода)					
	n = 55			n = 55			СР n = 31			ПР n = 24		
R, min	9,75 [7,30; 13,20] 10,8±0,69			8,20 [6,90; 11,80] 9,21±0,52			7,85 [6,90; 9,50] 9,08±0,69			10,60 [6,90; 12,00] 9,38±0,81		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	13 (23,6%)	29 (52,8%)	13 (23,6%)	19 (34,5%)	27 (49,1%)	9 (16,4%)	11 (35,5%)	15 (48,4%)	5 (16,1%)	8 (33,3%)	12 (50,0%)	4 (16,7%)
K, min	2,50 [1,80; 4,20] 3,47±0,33			2,10 [1,70; 4,60] 3,17±0,32			2,05 [1,60; 3,50] 2,91±0,39			2,40 [1,80; 5,20] 3,50±0,53		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	9 (16,4%)	34 (61,8%)	12 (21,8%)	17 (30,9%)	24 (43,6%)	14 (25,5%)	11 (35,5%)	13 (41,9%)	7 (22,6%)	6 (25,0%)	11 (45,8%)	7 (29,2%)
Angle, deg	55,60 [42,70; 65,10] 55,3±2,13			58,10 [44,00; 65,60] 54,3±2,01			59,45 [47,20; 65,60] 55,5±2,52			57,60 [37,40; 64,00] 52,8±3,30		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	13 (23,6%)	29 (52,8%)	13 (23,6%)	15 (27,3%)	24 (43,6%)	16 (29,1%)	8 (25,8%)	13 (41,9%)	10 (32,3%)	7 (29,2%)	11 (45,8%)	6 (25,0%)
MA, mm	62,30 [52,90; 67,20] 59,7±1,36			63,30 [53,40; 68,30] 61,1±1,17			63,75 [58,20; 68,00] 61,7±1,55			61,50 [53,10; 68,30] 60,3±1,81		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	11 (20,0%)	31 (56,4%)	13 (23,6%)	11 (20,0%)	26 (47,3%)	18 (32,7%)	5 (16,1%)	15 (48,4%)	11 (35,5%)	6 (25,0%)	11 (45,8%)	7 (29,2%)
TMA, min	30,20 [25,10; 37,90] 32,2±1,44			29,60 [24,50; 38,00] 31,6±1,35			28,15 [24,40; 35,40] 30,0±1,66			31,90 [25,10; 41,90] 33,7±2,19		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	13	29	13	17	23	15	11	13	7	6	10	8

	(23,6%)	(52,8%)	(23,6%)	(30,9%)	(41,8%)	(27,3%)	(35,5%)	(41,9%)	(22,6%)	(25,0%)	(41,7%)	(33,3%)
G, d/sc	8,30 [5,60; 10,20] 8,04±0,38			8,70 [5,70; 10,80] 8,54±0,40			9,00 [7,40; 10,60] 8,74±0,49			8,00 [5,70; 10,80] 8,28±0,68		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	11 (20,0%)	31 (56,4%)	13 (23,6%)	11 (20,0%)	26 (47,3%)	18 (32,7%)	5 (16,1%)	15 (48,4%)	11 (35,5%)	6 (25,0%)	11 (45,8%)	7 (29,2%)
E, d/sc	165,1 [112,4; 204,9] 161,0±7,60			173,10 [114,80; 215,00] 170,8±8,02			179,65 [148,30; 212,50] 175,0±9,73			159,50 [113,10; 215,00] 165,4±13,6		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	13 (23,6%)	29 (52,8%)	13 (23,6%)	11 (20,0%)	26 (47,3%)	18 (32,7%)	5 (16,1%)	15 (48,4%)	11 (35,5%)	6 (25,0%)	11 (45,8%)	7 (29,2%)
Cl	1,65 [0,20; 2,30] 1,20±0,23			2,00 [0,20; 2,70] 1,61±0,21			2,15 [0,60; 2,60] 1,74±0,27			1,90 [-0,20; 2,70] 1,45±0,32		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	12 (21,8%)	30 (54,6%)	13 (23,6%)	13 (23,6%)	23 (41,8%)	19 (34,5%)	7 (22,6%)	14 (45,2%)	10 (32,3%)	6 (25,0%)	9 (37,5%)	9 (37,5%)
LY30, %	0,60 [0,00; 2,50] 1,30±0,21			0,10 [0,00; 1,40] 1,49±0,43			0,20 [0,00; 1,50] 1,53±0,57			0,00 [0,00; 0,30] 1,43±0,67		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	16 (29,1%)	26 (47,3%)	13 (23,6%)	27 (49,1%)	18 (32,7%)	10 (18,2%)	13 (41,9%)	12 (38,7%)	6 (19,4%)	14 (58,3%)	6 (25,0%)	4 (16,7%)

Показатели расширенной коагулограммы у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР с исходом в ПР в разные сроки гестации

Признак	УПР с исходом в СР	УПР с исходом в ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ недели	УПР с исходом в ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ недель
Время свертывания крови (венозной), мин	7,00 [6,00; 7,00] 6,70±0,15 n = 59	7,00 [6,00; 8,00] 6,76±0,24 n = 17	6,00 [5,00; 7,00] 6,29±0,25 n = 33
АЧТВ, с	34,20 [32,00; 36,00] 33,7±0,41 n = 59	34,6 [31,3; 36,4] 34,0±0,79 n = 18	35,9 [33,6; 36,4] 34,9±0,48 n = 33
МНО, %.	1,00 [1,00; 1,00] 1,00±0,01 n = 59	1,00 [0,88; 1,08] 0,99±0,04 n = 18	1,00 [1,00; 1,00] 0,99±0,01 n = 33
Тромбиновое время, с	15,50 [15,00; 16,00] 15,5±0,13 n = 59	15,3 [14,7; 16,0] 15,4±0,29 n = 18	15,4 [15,0; 16,1] 15,5±0,16 n = 33
Фибриноген плазмы, г/л	4,83 [4,20; 5,25] 4,72±0,09 n = 58	4,93 [3,78; 5,69] 4,90±0,28 n = 18	4,05 [3,52; 5,30] 4,48±0,19 n = 33
Фибринолитическая активность, %	8,00 [7,00; 8,50] 7,88±0,22 n = 57	8,00 [7,00; 9,50] 8,09±0,40 n = 17	8,00 [7,00; 8,60] 7,77±0,26 n = 33
Фактор Виллебранда, %	157,00 [139,00; 216,00] 179,5±13,4 n = 37	167,0 [142,0; 291,0] 201,7±33,4 n = 9	171,5 [131,5; 220,5] 192,1±19,7 n = 20
Антитромбин, %	102,00 [91,00; 116,00] 102,4±3,02 n = 39	98,0 [88,0; 109,0] 99,8±4,11 n = 9	102,0 [94,0; 114,0] 102,5±3,66 n = 21
Протеин С, %	115,50 [94,00; 128,00] 111,7±4,09 n = 40	112,0 [100,0; 135,0] 113,2±6,78 n = 9	111,0 [101,0; 121,0] 112,6±5,58 n = 21
Резистентность фактора V к протеину С (НО)	1,10 [0,96; 1,25] 1,10±0,05 n = 33	0,90 [0,81; 1,04] 0,93±0,07 n = 9	0,92 [0,77; 1,04] 0,90±0,05 n = 20
p1			0,003
Растворимые комплексы фибринмономера (РКФМ), мг/дл	14,00 [11,00; 16,00] 13,3±0,66 n = 35	14,0 [14,0; 19,0] 14,0±2,24 n = 6	14,0 [14,0; 16,0] 13,2±1,22 n = 15
Д-димер, мкг/мл	1,14 [0,71; 1,53]	0,91 [0,70; 1,49]	0,81 [0,54; 0,90]

	1,23±0,12 n = 39	1,18±0,24 n = 9	0,76±0,07 n = 21
p1			0,009

p1 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР с исходом в ПР в 22⁰-33⁶ недель гестации

Таблица 7.4

Показатели тромбоэластограммы у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР с исходом в ПР в разные сроки гестации

Признак	УПР с исходом в СР n = 31	УПР с исходом в ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ недели n = 37	УПР с исходом в ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ недель n = 18
R, min	7,85 [6,90; 9,50] 9,08±0,69	7,20 [6,80; 11,8] 8,22±1,27 n = 6	10,7 [6,90; 12,0] 9,76±1,00 n = 18
K, min	2,05 [1,60; 3,50] 2,91±0,39	1,70 [1,60; 2,10] 2,25±0,60 n = 6	2,60 [1,90; 5,20] 3,92±0,65 n = 18
Angle, deg	59,45 [47,20; 65,60] 55,5±2,52	65,9 [61,7; 68,2] 37,4±4,92 n = 6	55,9 [36,5; 63,5] 50,0±3,93 n = 18
MA, mm	63,75 [58,20; 68,00] 61,7±1,55	64,9 [53,1; 68,8] 51,83,34± n = 6	60,6 [52,1; 64,9] 59,6±2,16 n = 18
TMA, min	28,15 [24,40; 35,40] 30,0±1,66	29,3 [21,9; 30,3] 28,8±3,44 n = 6	35,9 [25,1; 41,9] 35,3±2,62 n = 18
G, d/sc	9,00 [7,40; 10,60] 8,74±0,49	9,40 [5,70; 11,0] 8,77±1,14 n = 6	7,70 [5,40; 9,30] 8,12±0,83 n = 18
E, d/sc	179,65 [148,30; 212,50] 175,0±9,73	187,3 [113,2; 220,5] 175,0±23,0 n = 6	153,7 [108,6; 185,1] 162,2±16,7 n = 18
Cl	2,15 [0,60; 2,60] 1,74±0,27	2,35 [0,50; 2,90] 1,85±0,57 n = 6	1,85 [-0,50; 2,60] 1,32±0,39 n = 18
LY30, %	0,20 [0,00; 1,50] 1,53±0,57	0,95 [0,00; 3,10] 2,45±1,53 n = 6	0,00 [0,00; 0,20] 1,09±0,74 n = 18

У женщин с УПР и родивших преждевременно по истечении 48 часов от начала лечения время свертывания крови было меньше по сравнению как с под-

группой женщин с УПР, родивших своевременно ($p=0,015$), так и с подгруппой женщин с УПР, родивших до 48 часов от начала лечения ($p=0,004$) (табл.7.5).

У беременных основной группы, родивших преждевременно по истечении 48 часов от начала лечения, АЧТВ было выше по сравнению с женщинами с УПР, родивших своевременно ($p=0,041$).

Содержание фибриногена в плазме крови у пациенток с УПР, родивших по истечении 48 часов от начала лечения, было меньше по сравнению как с женщинами с УПР, родивших своевременно ($p=0,001$), так и с женщинами с УПР, родивших до 48 часов от начала лечения ($p=0,011$).

У пациенток с УПР, родивших по истечении 48 часов от начала лечения, резистентность фактора V к протеину С была ниже по сравнению с женщинами с УПР, родивших своевременно ($p=0,002$).

У пациенток с УПР, родивших по истечении 48 часов от начала лечения, уровень Д-димера был ниже по сравнению с женщинами с УПР, родивших своевременно ($p=0,011$).

Показатели МНО, тромбиновое время, фибринолитическая активность, фактор Виллебранда, антитромбин, протеин С, РКФМ не имели отличий у женщин с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 часов и исхода беременности в группах обследованных женщин.

Таблица 7.5

Показатели расширенной коагулограммы у женщин с угрожающими ПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности

Показатель	УПР с исходом в СР	УПР с исходом в ПР до 48 часов от начала лечения	УПР с исходом в ПР по истечении 48 часов от начала лечения
Время свертывания крови (венозной), мин	7,00 [6,00; 7,00] 6,70±0,15 n = 59	7,00 [6,00; 8,00] 7,10±0,29 n = 21	6,00 [5,00; 7,00] 5,98±0,20 n = 29
p1			0,015
p2			0,004
АЧТВ, с	34,20 [32,00; 36,00] 33,7±0,41	34,40 [31,30; 36,00] 34,0±0,63	35,95 [33,70; 36,65] 35,0±0,55

	n = 59	n = 22	n = 29
p1			0,041
МНО, %.	1,00 [1,00; 1,00] 1,00±0,01 n = 59	0,94 [0,88; 1,04] 0,96±0,05 n = 4	1,00 [1,00; 1,00] 1,00±0,01 n = 29
Тромбиновое время, с	15,50 [15,00; 16,00] 15,5±0,13 n = 59	15,40 [14,90; 16,00] 15,5±0,26 n = 22	15,45 [15,00; 16,10] 15,5±0,16 n = 29
Фибриноген плазмы, г/л	4,83 [4,20; 5,25] 4,72±0,09 n = 58	4,95 [4,07; 5,88] 5,04±0,24 n = 22	4,02 [3,48; 4,94] 4,31±0,20 n = 29
p1			0,001
p2			0,011
Фибринолитическая активность, %	8,00 [7,00; 8,50] 7,88±0,22 n = 57	8,00 [7,00; 8,60] 7,85±0,32 n = 22	8,00 [7,00; 9,00] 7,90±0,30 n = 28
Фактор Виллебранда, %	157,00 [139,0; 216,0] 179,5±13,4 n = 37	211,50 [154,5; 305,5] 223,8±33,5 n = 8	161,00 [127,0; 205,0] 184,1±19,3 n = 21
Антитромбин, %	102,00 [91,00; 116,00] 102,4±3,02 n = 39	97,00 [88,00; 113,00] 101,2±5,04 n = 9	102,00 [92,00; 112,00] 101,9±3,47 n = 21
Протеин С, %	115,50 [94,00; 128,00] 111,7±4,09 n = 40	119,00 [100,0; 135,0] 115,0±7,25 n = 9	110,00 [99,0; 120,0] 111,9±5,47 n = 21
Резистентность фактора V к протеину С (НО)	1,10 [0,96; 1,25] 1,10±0,05 n = 33	1,03 [0,83; 1,17] 0,99±0,08 n = 9	0,90 [0,81; 1,01] 0,87±0,04 n = 20
p1			0,002
Растворимые комплексы фибринмономера (РКФМ), мг/дл	14,00 [11,00; 16,00] 13,3±0,66 n = 35	14,00 [14,00; 16,00] 13,4±2,52 n = 5	14,00 [14,00; 16,00] 13,5±1,19 n = 16
Д-димер, мкг/мл	1,14 [0,71; 1,53] 1,23±0,12 n = 39	0,90 [0,70; 1,49] 1,13±0,24 n = 9	0,81 [0,53; 0,96] 0,78±0,07 n = 21
p1			0,011

p1 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой УПР, закончившихся своевременными родами

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой УПР с исходом в ПР до 48 часов от начала лечения

Выполнение тромбоэластографии женщинам с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности позволило выявить ряд различий в значении показателей, отражающих свойства образовавшегося тромба (МА, G, E) (табл.7.6).

У беременных с УПР с исходом в ПР после 48 часов от начала лечения показатель максимальной амплитуды был ниже по сравнению с беременными с УПР и с исходом в ПР до 48 часов от начала лечения ($p=0,045$). Показатели тромбоэластограммы G и E были снижены у беременных с УПР с исходом в ПР после 48 часов от начала лечения по сравнению как с беременными с УПР, завершившимися своевременно, так и с беременными с УПР и исходом в ПР до 48 часов от начала лечения ($p<0,05$).

Показатель CI, характеризующий коагуляционный потенциал крови (коагуляционный индекс CI) у беременных с УПР с исходом в ПР после 48 часов от начала лечения был ниже по сравнению с беременными с УПР и исходом в ПР до 48 часов от начала лечения ($p=0,007$).

Таблица 7.6

Показатели тромбоэластограммы у женщин с угрожающими ПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности

Показатель	УПР с исходом в СР	УПР с исходом в ПР до 48 часов от начала лечения	УПР с исходом в ПР по истечении 48 часов от начала лечения
	n = 31	n = 6	n = 18
R, min	7,85 [6,90; 9,50] 9,08±0,69	7,40 [7,10; 11,20] 8,23±1,19	10,80 [6,80; 13,80] 9,76±1,01
K, min	2,05 [1,60; 3,50] 2,91±0,39	1,85 [1,60; 2,20] 2,35±0,58	2,70 [1,90; 6,00] 3,89±0,66
Angle, deg	59,45 [47,20; 65,60] 55,5±2,52	65,70 [61,70; 68,80] 61,6±5,00	54,70 [33,10; 63,8] 49,9±3,90
MA, mm	63,75 [58,20; 68,00] 61,7±1,55	69,20 [61,50; 73,70] 67,2±3,81	54,80 [52,1; 64,1] 58,0±1,79
p2			0,045
TMA, min	28,15 [24,40; 35,40] 30,0±1,66	29,30 [25,10; 37,10] 31,0±3,21	34,70 [24,8; 47,1] 34,6±2,73
G, d/sc	9,00 [7,40; 10,60] 8,74±0,49	11,25 [8,00; 14,00] 11,3±1,76	6,10 [5,40; 8,90] 7,29±0,54
p1			0,044
p2			0,039
E, d/sc	179,6 [148,30; 212,50] 175,0±9,73	224,65 [159,5; 280,2] 224,9±35,5	121,3 [108,6; 178,6] 145,6±10,8
p1			0,043
p2			0,049
CI	2,15	3,05	1,30

	[0,60; 2,60] 1,74±0,27	[2,70; 3,60] 2,65±0,59	[-0,50; 2,10] 1,05±0,34
p2			0,007
LY30, %	0,20 [0,00; 1,50] 1,53±0,57	0,15 [0,00; 0,80] 1,80±1,59	0,00 [0,00; 0,30] 1,31±0,74

p1 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами

p2 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР с исходом в ПР до 48 часов от начала лечения

Таким образом, у беременных с УПР по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности наблюдаются изменения состояния гемостаза, проявляющиеся умеренной гиперкоагуляцией по данным клоттинговых тестов в сочетании с повышением активности фактора фон Виллебранда и усилением фибринолиза. Эти изменения менее выражены у беременных с УПР, у которых на фоне токолитической терапии ПР происходили через 48 часов и позже от момента начала сохраняющей терапии по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 часов. Выявленные изменения не зависят от срока беременности.

Установлена прогностическая значимость определения резистентности фактора V к протеину С в отношении ПР у женщин с УПР.

ГЛАВА 8. ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ГЕМОСТАЗОМ И СОСТОЯНИЕМ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

С целью проверки гипотезы о взаимосвязи УПР и их исходов с особенностями генотипа проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов 17 генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, у 235 беременных, из них 104 женщины с физиологическим течением беременности и 131 пациентка с УПР. В последние годы полиморфизм этих генов исследуется для выявления наследственной предрасположенности к тромбофилическим осложнениям и артериальной гипертензии. В данное исследование включались женщины европеоидной расы, преимущественно русские, постоянно проживающие на территории Ивановской области.

Проведен сравнительный анализ генных и генотипических частот по изученным локусам у женщин с физиологически протекающей беременностью в популяции Ивановской области с аналогичными данными, представленными ООО «ДНК-технология» и российской лабораторной сетью ООО «НПФ Хеликс» (табл.8.1).

Частоты встречаемости аллелей и генотипов по генам *F2 G20210A*, *F5 G1691A* и *F7 G10976A* у женщин в популяции Ивановской области соответствовали данным референтных лабораторий.

Установлено значительное увеличение встречаемости негативного аллеля Т в гене *F13A1 G103T*, кодирующем А-субъединицу фактора свертывания XIII – белка, ответственного за конечную стадию в каскаде свертывания крови. Имело место увеличение в 3 раза частоты гомо- и гетерозиготного носительства данного аллеля (G/T и T/T).

Частота встречаемости негативного аллеля А в гене *FGB G(-455)A*, который кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена, была увеличена в 1,5 раза. Почти в 5 раз чаще встречались генотипы, включающие негативный аллель (G/A и A/A).

У здоровых беременных женщин Ивановской области выявлено увеличение частоты генотипов, включающих негативный аллель (5G/4G и 4G/4G) гена *PAI-1* 5G(-675)4G (*SERPINE1*), который кодирует белок – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена – 1 (ИАП-1), принадлежащий семейству серпинов.

Установлено увеличение частоты генотипов, включающих негативный аллель (С/Т и Т/Т) гена *ITGA2*, который кодирует белок интегрин альфа-2 – мембранный гликопротеин, известный как GPIa (platelet glycoprotein Ia), экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая тромбоциты.

Не выявлены особенности распределения генотипов по гену *ITGB3* T1565C, кодирующего белок интегрин бета-3 (*ITGB3*) и *ADD1* G1378T, который кодирует альфа-субъединицу белка аддуцина – гетеродимерного белка цитоскелета клетки.

Установлено значительное накопление в популяции генотипов, включающих негативный аллель (Т/С и С/С) гена *AGT* T704C, кодирующего белок ангиотензиноген. Распределение генотипов по полиморфизму *AGT* C521T в Ивановской области не отличалась от данных референтных лабораторий.

Распределение генотипов по генам *AGTR1* A1166C (кодирует белок – рецептор к ангиотензину II 1-го типа) и *AGTR2* G1675A (кодирует белок – рецептор к ангиотензину 2-го типа) не имело региональных особенностей.

Выявлено незначительное увеличение частоты генотипов, включающих негативный аллель (С/Т и Т/Т) гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2* C(-344)T), которая катализирует последнюю стадию синтеза гормона альдостерона из дезокси-кортикостерона.

Не выявлено популяционных особенностей распределения генотипов гена *GNB3* C825T, который кодирует гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (*GNB3*), бета-субъединицу G-белка, а также гена *NOS3*, кодирующего белок – эндотелиальную синтазу азота 3-го типа (полиморфизмы Т(-786)С и G894Т).

Таким образом, проведенное исследование показало, что генотипическая структура популяции Ивановской области по большинству изученных локусов не

отличается от данных российской лабораторной сети ООО «НПФ Хеликс». Отличия имеются в генных и генотипических частотах генов: XIII фактора свертывания крови, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора коллагена, ангиотензиногена.

Таблица 8.1

Особенности полиморфизмов генов, ассоциированных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, у женщин Ивановской области

Аллель/Генотип	Ивановская область	ДНК-технология	ООО «НПФ «Хеликс»
F2 G20210A			
G	98,56		
A	1,44		1,7-3
GG	97,1		
GA	2,9	2-5	
AA	0		
F5 G1691A			
G	97,60		
A	2,40		1-8
G/G	95,19		
G/A	4,81	2-3	
A/A	0		
F7 G10976A			
G	89,90		
A	10,10		10
G/G	81,73		
G/A	16,35	10-20	
A/A	1,92		
F13A1 G103T			
G	63,94		
T	36,06		23
G/G	43,27		
G/T	41,35	2-20	
T/T	15,38		
FGB G(-455)A			
G	70,31		
A	29,69		20
G/G	52,08		
G/A	36,46	5-10	
A/A	11,46		
PAI-1 5G(-675) 4G			
5G; %	48,24		
4G; %	51,76		53-61

5G/5G	29,41		
5G/4G	37,65	5-8	
4G/4G	32,94		
ITGA2 C807T			
C	59,79		
T	40,21		40
C/C	38,14		
C/T	43,30	8-15	
T/T	18,56		
ITGB3 T1565C			
T	83,01		
C	16,99		13
T/T	67,96		
C/T	30,10	20-30	
C/C	1,94		
ADD1 G1378T			
G	81,77		
T	18,23		22
G/G	66,67		
G/T	30,21	Нет данных	
T/T	3,13		
AGT T704C			
T	56,12		
C	43,88		41
T/T	33,67		
T/C	44,90	10-15	
C/C	21,43		
AGT C521T			
C	87,50		
T	12,50		10-15
C/C	77,88		
C/T	19,24	15-20	
T/T	2,88		
AGTR1 A1166C			
A	77,7		
C	22,22		27
A/A	63,64		
A/C	28,28	30-40	
C/C	8,08		
AGTR2 G1675A			
G	50,51		
A	49,49		56
G/G	29,29		
G/A	42,42	Нет данных	
A/A	28,28		

CYP11B2 C(-344)T			
C	47,56		
T	52,44		45
C/C	31,71		
C/T	31,71	30-50	
T/T	36,58		
GNB3 C825T			
C	75,50		
T	24,50		31
C/C	60,00		
C/T	31,00	35-40	
T/T	9,00		
NOS3 T(-786)C			
T	62,98		
C	37,02		35
T/T	43,27		
T/C	39,42	Нет данных	
C/C	17,31		
NOS3 G894T			
G	78,00		
T	22,00		32
G/G	63,00		
G/T	30,00	30-40	
T/T	7,00		

Нами проведен анализ соответствия распределения генотипов изученных генов закону Харди – Вайнберга. Этот закон постулирует, что в популяции бесконечно большого размера, в которой не действует естественный отбор, не идет мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейф генов, все скрещивания случайны — частоты генотипов по какому-либо гену (в случае если в популяции есть два аллеля этого гена) будут поддерживаться постоянными из поколения в поколение и соответствовать уравнению:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

, где:

p^2 — доля гомозигот по одному из аллелей; p — частота этого аллеля; q^2 — доля гомозигот по альтернативному аллелю; q — частота соответствующего

аллеля; 2pq — доля гетерозигот.

В отношении большинства изученных полиморфизмов этот закон строго соблюдается (табл.8.2). Вместе с тем, у женщин контрольной группы выявлены значимые отклонения генных и генотипических частот генов *PAI-1* 5G(-675)4G и *CYP11B2* C(-344)T.

У беременных с УПР изменено распределение полиморфизмов гена *NOS3* G894T.

В целом, полученные данные свидетельствуют о репрезентативности сформированных групп и, вероятно, о селекционных процессах в отношении отдельных полиморфизмов генов *PAI-1* 5G(-675)4G и *CYP11B2* C(-344)T.

Таблица 8.2

Результаты анализа равновесия Харди — Вайнберга полиморфизмов, ассоциированных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, у женщин с нормально протекающей беременностью и с угрожающими преждевременными родами

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды		
	факт	расчет	p	факт	расчет	p
F2 G20210A						
GG	97,1	97,1		95,4	95,5	
GA	2,9	2,9		4,6	4,4	
AA	0	0		0	0,1	
F5 G1691A						
G/G	95,19	95,2		96,18	96,3	
G/A	4,81	4,7		3,82	3,7	
A/A	0	0,1		0	0	
F7 G10976A						
G/G	81,73	80,8		76,15	74,2	
G/A	16,35	18,2		20,00	23,9	
A/A	1,92	1,0		3,85	1,9	
F13A1 G103T						
G/G	43,27	40,9		54,20	54,8	
G/T	41,35	46,1		39,69	38,5	
T/T	15,38	13,0		6,11	6,7	
FGB G(-455)A						
G/G	52,08	49,4		43,41	45,0	

G/A	36,46	41,8		47,29	44,1	
A/A	11,46	8,8		9,30	10,9	
<i>PAI-1 5G(-675)4G</i>						
5G/5G	29,41	23,3	0,014	15,08	14,8	
5G/4G	37,65	49,9		46,82	47,4	
4G/4G	32,94	26,8		38,10	37,8	
<i>ITGA2 C807T</i>						
C/C	38,14	35,7		37,10	32,8	
C/T	43,30	48,1		40,32	48,9	
T/T	18,56	16,2		22,58	18,3	
<i>ITGB3 T1565C</i>						
T/T	67,96	68,9		74,05	75,1	
C/T	30,10	28,2		25,19	23,1	
C/C	1,94	2,9		0,76	1,8	
<i>ADD1 G1378T</i>						
G/G	66,67	66,9		67,44	65,6	
G/T	30,20	29,8		27,13	30,8	
T/T	3,13	3,3		5,43	3,6	
<i>AGT T704C</i>						
T/T	33,67	31,5		20,61	21,7	
T/C	44,90	49,3		51,91	49,8	
C/C	21,43	19,2		27,48	28,5	
<i>AGT C521T</i>						
C/C	77,88	76,6		63,36	60,0	
C/T	19,24	21,8		28,24	34,9	
T/T	2,88	1,6		8,40	5,1	
<i>AGTR1 A1166C</i>						
A/A	63,64	60,5		56,69	56,0	
A/C	28,28	34,6		36,22	37,6	
C/C	8,08	4,9		7,09	6,4	
<i>AGTR2 G1675A</i>						
G/G	29,29	25,5		27,42	24,2	
G/A	42,42	50,0		43,55	50,0	
A/A	28,29	24,5		29,03	25,8	
<i>CYP11B2 C(-344)T</i>						
C/C	31,71	22,6	0,001	19,33	19,5	
C/T	31,71	49,9		49,58	49,3	
T/T	36,58	27,5		31,09	31,2	
<i>GNB3 C825T</i>						
C/C	60,00	57,0		51,94	50,9	
C/T	31,00	37,0		38,76	40,9	
T/T	9,00	6,0		9,30	8,2	
<i>NOS3 T(-786)C</i>						
T/T	43,27	39,7		38,93	36,8	

T/C	39,42	46,6		43,51	47,7	
C/C	17,31	13,7		17,56	15,5	
NOS3 G894T						
G/G	63,00	60,8		55,38	50,1	0,01
G/T	30,00	34,4		30,77	41,4	
T/T	7,00	4,8		13,85	8,5	

Проведено исследование генных и генотипических частот изученных генов у беременных с УПР в сравнении с женщинами контрольной группы, а также сравнение их встречаемости в зависимости от исхода беременности в основной группе (табл.8.3).

Частота встречаемости негативного аллеля *F2 20210A* у женщин с физиологической беременностью и УПР была низкой и не имела отличий в том числе и в зависимости от исхода беременности у женщин основной группы. Гомозиготный генотип *F2 20210A/A* ни в одной группе обследованных обнаружен не был. Гетерозиготное носительство негативного аллеля в гене протромбина у женщин контрольной и основной групп было низким и не отличалось в группах.

Лейденовская мутация (*F5 1691A*) в гетерозиготном состоянии была диагностирована с одинаковой частотой в контрольной группе и у женщин с УПР. Гомозиготный генотип по негативному аллелю ни в одной группе обследованных обнаружен не был.

Частота встречаемости негативного аллеля *10976A* гена проконвертина у женщин с УПР не отличалась от контрольной группы. Не было выявлено различий и в зависимости от исходов беременности в основной группе. Гетерозиготное и гомозиготное носительство негативного аллеля *F7 10976A* у женщин контрольной и основной групп наблюдалось в сходном проценте случаев.

Частота встречаемости аллеля «дикого типа» *F13A1 103G* была выше у женщин с УПР в сравнении с контрольной группой ($p=0,018$). Такие же различия наблюдаются и у женщин с УПР и исходом в своевременные роды ($p=0,038$). Частота встречаемости негативного аллеля *F13A1 103T* была ниже в основной группе ($p=0,018$) и у женщин с УПР и исходом в СР ($p=0,038$) в сравнении с контрольной группой. Отличий встречаемости аллелей *F13A1 103G* и *T* у женщин основ-

ной группой с исходом в ПР выявлено не было как в сравнении с контрольной группой, так и внутри основной группы женщин. Распределение генотипов в гене *F13A1* G103T показало, что гомозиготный генотип по негативному аллелю у женщин с угрожающими преждевременными родами отмечался в 2,5 раза реже, чем у женщин контрольной группы ($p=0,020$), а у женщин основной группы с исходом в своевременные роды в 3,4 раза реже по сравнению с беременными с физиологическим течением беременности ($p=0,027$). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа *F13A1* 103G/T в основной и контрольной группах была одинаковой. Не выявлены отличия встречаемости генотипов G/G и G/T у женщин с ПР как внутри основной группы, так и в сравнении с контрольной группой.

Частота встречаемости негативного аллеля (-455)A в гене фибриногена у обследованных женщин не отличалась в группах. Гетерозиготное носительство данного аллеля с повышенной транскрипционной активностью и гомозиготный генотип *FGB* (-455)A/A у женщин основной и контрольной групп отмечался в сходном проценте случаев. Отсутствуют отличия частот генотипов и в зависимости от исхода беременности в основной группе.

Исследование частот встречаемости аллелей в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (Plasminogen Activator Inhibitor-1, *PAI-1*, серпин-1) показало, что аллель «дикого типа» *PAI-1* (-675) 5G у женщин с физиологическим течением беременности выявляется чаще, чем у пациенток с УПР ($p=0,047$). У женщин основной группы чаще выявлялся негативный аллель *PAI-1* (-675) 4G по сравнению с контрольной группой ($p=0,047$). У женщин с УПР и с исходом в СР наблюдаются аналогичные отличия в сравнении с контрольной группой ($p=0,031$). У женщин с УПР и исходом в ПР отличий от контрольной группы и внутри основной группы выявлено не было. Генотип *PAI-1* (-675) 5G/5G у женщин с физиологическим течением беременности отмечался в 2 раза чаще, чем у пациенток с УПР ($p=0,012$), что свидетельствует о факте накопления у обследованных основной группы неблагоприятного аллеля с повышенной транскрипционной активностью - *PAI-1* (-

675) 4G. Несмотря на то, что статистических отличий в частотах встречаемости отдельно генотипа *PAI-1* (-675) 5G/4G и генотипа *PAI-1* (-675) 4G/4G между основной и контрольной группами нет, суммарная частота носительства аллеля (-675) 4G в гомо- и гетерозиготном состоянии у пациенток с УПР превышает такую у женщин с физиологическим течением беременности. У женщин с УПР и исходом в СР наблюдаются те же закономерности: генотип *PAI-1* (-675) 5G/5G в 2,6 раза реже встречался по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$). У женщин с УПР и исходом в ПР отличий от контрольной группы и внутри основной группы выявлено не было.

Отличий в частотах встречаемости негативного аллеля 807Т в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2*, $\alpha 2$ интегрин) у женщин основной и контрольной групп не выявлено. Частота встречаемости генотипов *ITGA2* 807С/С, *ITGA2* 807С/Т и *ITGA2* 807Т/Т в группах обследованных женщин была сходной.

В гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*, гликобелок-3а GPIIb/IIIa) негативный аллель 1565С как в контрольной, так и в основной группах определялся с меньшей частотой по сравнению с аллелем «дикого типа» 1565Т. Отличий вариантов встречаемости генотипов по данному гену в группах обследованных женщин не обнаружено.

В гене аддуцина частота встречаемости аллелей 1378Т и 1378G, генотипов *ADD1* 1378G/G, *ADD1* 1378G/Т, *ADD1* 1378Т/Т у пациенток всех обследованных групп не отличались между собой.

В гене ангиотензиногена аллель «дикого типа» *AGT* 704Т у женщин контрольной группы встречался чаще, чем у пациенток основной группы ($p=0,043$). Соответственно, у пациенток основной группы выше была частота негативного аллеля *AGT* 704С ($p=0,043$). Причем у женщин с УПР и исходом в ПР частота негативного аллеля была в 1,3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p=0,029$). Частота гомозиготного носительства аллеля *AGT* 704Т у женщин с УПР была ниже по сравнению с контрольной группой ($p=0,026$). Причем значительно

реже наблюдаются частоты данного полиморфизма у женщин с ПР в основной группе ($p=0,005$). Достоверных отличий в частотах гетеро- и гомозиготного носительства негативного аллеля *AGT 704C*, определяющего повышенную экспрессию гена ангиотензиногена, между основной и контрольной группами выявлено не было. Однако, суммарная частота носительства негативного аллеля *AGT 704C* в гомо- и гетерозиготном состоянии у пациенток с УПР превышает таковую у женщин с физиологическим течением беременности.

Частота присутствия в генотипе негативного аллеля *AGT 521T* у женщин с УПР была в 1,8 раза выше, чем у женщин контрольной группы ($p=0,005$). Обращает на себя внимание, что частота встречаемости данного аллеля выше у женщин основной группы как с исходом в СР ($p=0,010$), так и в ПР ($p=0,023$) по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Гомозиготный генотип по аллелю «дикого» типа *AGT 521C/C* у женщин контрольной группы отмечался чаще, чем у пациенток с УПР ($p=0,016$). В основной группе и исходом в ПР данный генотип встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой ($p=0,031$). Частота встречаемости гетерозиготного носительства негативного аллеля *AGT 521T* в группах не имела отличий. Гомозиготное носительство аллеля *AGT 521T* в основной и контрольной группах не имели отличия. Однако, у женщин с УПР и исходом в СР генотип *AGT 521T/T* встречался в 3,6 раза выше по сравнению с группой контроля ($p=0,040$).

В гене *AGTR1* негативный аллель 1166C в основной и контрольной группах отмечался в сходном проценте случаев. Отличий вариантов встречаемости генотипов данного гена в группах обследованных женщин не обнаружено.

Анализ распределения генных и генотипических частот в гене *AGTR2* у женщин с УПР и физиологическим течением беременности показал отсутствие статистически значимой разницы в этих показателях между исследуемыми группами.

В гене альдостеронсинтазы частота встречаемости негативного аллеля 344Т у женщин контрольной и основной групп не имела отличий. Гомозиготный генотип по аллелю «дикого типа» *CYP11B2* (-344)С реже выявлялся у женщин с УПР ($p=0,045$). Та же закономерность сохраняется и у женщин с УПР и исходом в ПР ($p=0,023$). Частота гетерозиготного носительства негативного аллеля *CYP11B2* (-344)Т у пациенток основной группы была выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности ($p=0,012$). Та же закономерность сохраняется и у женщин с УПР и исходом в ПР ($p=0,014$). Частота генотипа *CYP11B2* (-344)Т/Т во всех группах обследованных не отличалась между собой.

В гене *GNB3* частота встречаемости аллеля 825Т, а также частота гомо- и гетерозиготного носительства неблагоприятного аллеля в группах обследованных женщин не отличалась.

По результатам настоящего исследования не выявлено отличий в генных и генотипических частотах по полиморфизмам в гене NO-синтазы 3-го типа (*NOS3* Т(-786)С и *NOS3* G894Т) у пациенток с УПР и физиологическим течением беременности.

Проведенное генетическое исследование показало отсутствие отличий по всем изученным генам у женщин в основной группе в зависимости от исхода беременности.

Аллель/Генотип	Контроль			УПР			p	OR (CI-95%)	УПР в зависимости от исходов беременности											
									CP			p	OR (CI-95%)	ПР			p	OR (CI-95%)		
<i>F13A1 G103T</i>																				
G	133	208	63,94	194	262	74,05	0,018	1,61 (1,08 – 2,39)	100	134	74,63	0,038	1,66 (1,03 – 2,68)	94	128	73,44				
T	75	208	36,06	68	262	25,95	0,018	0,62 (0,42 – 0,92)	34	134	25,37	0,038	0,60 (0,37 – 0,98)	34	128	26,56				
G/G	45	104	43,27	71	131	54,20			36	67	53,73			35	64	54,69				
G/T	43	104	41,35	52	131	39,69			28	67	41,79			24	64	37,50				
T/T	16	104	15,38	8	131	6,11	0,020	0,36 (0,15– 0,87)	3	67	4,48	0,027	0,26 (0,07 – 0,92)	5	64	7,81				
<i>FGB G(-455)A</i>																				
G	135	192	70,31	173	258	67,05			89	132	67,42			84	126	66,67				
A	57	192	29,69	85	258	32,95			43	132	32,58			42	126	33,33				
G/G	50	96	52,08	56	129	43,41			29	66	43,94			27	63	42,86				
G/A	35	96	36,46	61	129	47,29			31	66	46,97			30	63	47,62				
A/A	11	96	11,46	12	129	9,30			6	66	9,09			6	63	9,52				
<i>PAI-1 5G(-675) 4G</i>																				
5G	82	170	48,24	97	252	38,49	0,047	0,67 (0,45 – 1,00)	45	126	35,71	0,031	0,60 (0,37 – 0,96)	52	126	41,27				

Аллель/Генотип	Контроль			УПР			p	OR (CI-95%)	УПР в зависимости от исходов беременности									
									CP			p	OR (CI-95%)	ПР			p	OR (CI-95%)
4G	88	170	51,76	155	252	61,51	0,047	1,49 (1,01 – 2,21)	81	126	64,29			0,031	1,68 (1,05 – 2,69)	74		
5G/5G	25	85	29,41	19	126	15,08	0,012	0,43 (0,22-0,84)	7	63	11,11	0,007	0,3 (0,12 – 0,75)	12	63	19,05		
5G/4G	32	85	37,65	59	126	46,82			31	63	49,21			28	63	44,44		
4G/4G	28	85	32,94	48	126	38,10			25	63	39,68			23	63	36,51		
<i>ITGA2 C807T</i>																		
C	116	194	59,79	142	248	57,26			64	124	51,61			78	124	62,90		
T	78	194	40,21	106	248	42,74			60	124	48,39			46	124	37,10		
C/C	37	97	38,14	46	124	37,10			20	62	32,26			26	62	41,94		
C/T	42	97	43,30	50	124	40,32			24	62	38,71			26	62	41,94		
T/T	18	97	18,56	28	124	22,58			18	62	29,03			10	62	16,12		
<i>ITGB3 T1565C</i>																		
T	171	206	83,01	227	262	86,64			113	134	84,33			114	128	89,06		
C	35	206	16,99	35	262	13,36			21	134	15,67			14	128	10,94		
T/T	70	103	67,96	97	131	74,05			47	67	70,15			50	64	78,12		
C/T	31	103	30,10	33	131	25,19			19	67	28,36			14	64	21,88		
C/C	2	103	1,94	1	131	0,76			1	67	1,49			0	64	0,00		
<i>ADD1 G1378T</i>																		
G	157	192	81,77	209	258	81,01			106	130	81,54			103	128	80,47		
T	35	192	18,23	49	258	18,99			24	130	18,46			25	128	19,53		

Аллель/Генотип	Контроль			УПР			p	OR (CI-95%)	УПР в зависимости от исходов беременности									
									CP			p	OR (CI-95%)	ПР			p	OR (CI-95%)
G/G	64	96	66,67	87	129	67,44			46	65	70,77					41		
G/T	29	96	30,21	35	129	27,13			14	65	21,54			21	64	32,81		
T/T	3	96	3,13	7	129	5,43			5	65	7,69			2	64	3,13		
AGT T704C																		
T	110	196	56,12	122	262	46,56	0,043	0,68 (0,47-0,99)	66	134	49,25			56	128	43,75	0,029	0,61 (0,39 - 0,95)
C	86	196	43,88	140	262	53,44	0,043	1,47 (1,01-2,13)	68	134	50,75			72	128	56,25	0,029	1,65 (1,05 - 2,58)
T/T	33	98	33,67	27	131	20,61	0,026	0,51 (0,28-0,93)	18	67	26,87			9	64	14,06	0,005	0,32 (0,14 - 0,73)
T/C	44	98	44,90	68	131	51,91			30	67	44,78			38	64	59,38		
C/C	21	98	21,43	36	131	27,48			19	67	28,36			17	64	26,56		
AGT C521T																		
C	182	208	87,50	203	262	77,48	0,005	0,49 (0,30-0,81)	103	134	76,87	0,010	0,48 (0,27 - 0,84)	100	128	78,12	0,023	0,51 (0,28 - 0,92)
T	26	208	12,50	59	262	22,52	0,005	2,03 (1,23 - 3,36)	31	134	23,13	0,010	2,11 (1,19 - 3,74)	28	128	21,88	0,023	1,96 (1,09 - 3,53)
C/C	81	104	77,88	83	131	63,36	0,016	0,49 (0,27 -	43	67	64,18			40	64	62,50	0,031	0,47 (0,24 -

Аллель/Генотип	Контроль			УПР			p	OR (CI-95%)	УПР в зависимости от исходов беременности									
									CP			p	OR (CI-95%)	ПР			p	OR (CI-95%)
								0,88)										
C/T	20	104	19,24	37	131	28,24			17	67	25,37			20	64	31,25		
T/T	3	104	2,88	11	131	8,40			7	67	10,45	0,040	3,93 (0,98 - 15,76)	4	64	6,25		
AGTR1 A1166C																		
A	154	198	77,7	190	254	74,80			93	130	71,54			97	124	78,23		
C	44	198	22,22	64	254	25,20			37	130	28,46			27	124	21,77		
A/A	63	99	63,64	72	127	56,69			34	65	52,31			38	62	61,29		
A/C	28	99	28,28	46	127	36,22			25	65	38,46			21	62	33,87		
C/C	8	99	8,08	9	127	7,09			6	65	9,23			3	62	4,84		
AGTR2 G1675A																		
G	100	198	50,51	122	248	49,19			59	126	46,83			63	122	51,64		
A	98	198	49,49	126	248	50,81			67	126	53,17			59	122	48,36		
G/G	29	99	29,29	34	124	27,42			17	63	26,98			17	61	27,87		
G/A	42	99	42,42	54	124	43,55			25	63	39,68			29	61	47,54		
A/A	28	99	28,28	36	124	29,03			21	63	33,33			15	61	24,59		
CYP11B2 C(-344)T																		
C	78	164	47,56	105	238	44,12			45	110	40,91			60	128	46,88		
T	86	164	52,44	133	238	55,88			65	110	59,09			68	128	53,13		
C/C	26	82	31,71	23	119	19,33	0,045	0,52 (0,27-0,99)	8	55	14,55	0,023	0,37 (0,15 - 0,89)	15	64	23,44		

Аллель/Генотип	Контроль			УПР			p	OR (CI-95%)	УПР в зависимости от исходов беременности									
									CP			p	OR (CI-95%)	ПР			p	OR (CI-95%)
C/T	26	82	31,71	59	119	49,58	0,012	2,12 (1,18-3,81)	29	55	52,73			0,014	2,40 (1,19-4,86)	30		
T/T	30	82	36,58	37	119	31,09			18	55	32,72			19	64	29,69		
<i>GNB3 C825T</i>																		
C	151	200	75,50	184	258	71,32			90	132	68,18			94	126	74,60		
T	49	200	24,50	74	258	28,68			42	132	31,82			32	126	25,40		
C/C	60	100	60,00	67	129	51,94			32	66	48,49			35	63	55,56		
C/T	31	100	31,00	50	129	38,76			26	66	39,39			24	63	38,10		
T/T	9	100	9,00	12	129	9,30			8	66	12,12			4	63	6,34		
<i>NOS3 T(-786)C</i>																		
T	131	208	62,98	159	262	60,69			77	134	57,46			82	128	64,06		
C	77	208	37,02	103	262	39,31			57	134	42,54			46	128	35,94		
T/T	45	104	43,27	51	131	38,93			23	67	34,33			28	64	43,75		
T/C	41	104	39,42	57	131	43,51			31	67	46,27			26	64	40,63		
C/C	18	104	17,31	23	131	17,56			13	67	19,40			10	64	15,63		
<i>NOS3 G894T</i>																		
G	156	200	78,00	184	260	70,77			90	132	68,18			94	128	73,44		
T	44	200	22,00	76	260	29,23			42	132	31,82			34	128	26,56		
G/G	63	100	63,00	72	130	55,38			35	66	53,03			37	64	57,81		
G/T	30	100	30,00	40	130	30,77			20	66	30,30			20	64	31,25		
T/T	7	100	7,00	18	130	13,85			11	66	16,67			7	64	10,94		

p – сравнение с контрольной группой

Дополнительно было проведено исследование указанных генов у беременных с ПР в основной группе в зависимости от срока произошедших родов: ранние (22-33 недели гестации) и поздние (34-36 недель гестации). Не было выявлено отличий генных и генотипических частот между группами в зависимости от срока ПР.

При сравнении с группой женщин с УПР и исходом в СР по отдельным показателям выявлены значительные отличия у пациенток с ПР на разных сроках гестации. Так, гомозиготный генотип по «дикому аллелю» гена *AGT* 704Т/Т у женщин с поздними ПР (8,82%) встречался значительно реже по сравнению с женщинами с УПР и СР (26,87%; ОШ 0,26; 95% ДИ 0,07-0,97; $p=0,035$). Гомозиготный генотип по негативному аллелю гена *AGTR2* А/А у женщин с ранними ПР (10,00%) встречался значительно реже по сравнению с женщинами с УПР и СР (33,33%; ОШ 0,22; 95% ДИ 0,06-0,82; $p=0,016$).

При выполнении ранжирования генных и генотипических частот по полиморфизмам, ассоциированных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, установлены наиболее значимые предикторы УПР (табл.8.4, рис.8.1): генотип *CYP11B2* (-344)С/Т, аллель «дикого типа» *F13A1* 103G, негативные аллели *AGT* 521Т, *PAI-1*(-675)4G, *AGT* 704С.

Таблица 8.4

Факторы риска УПР на основании генных и генотипических частот по полиморфизмам, ассоциированных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки

Факторы риска	Отношение шансов (ОШ)	Ранг
<i>CYP11B2</i> (-344) С/Т	2,12 (1,18-3,81)	I
<i>AGT</i> 521Т	2,03 (1,23 – 3,36)	II
<i>F13A1</i> 103G	1,61 [1,08 – 2,39]	III
<i>PAI-1</i> (-675)4G	1,49 (1,01 – 2,21)	IV
<i>AGT</i> 704С	1,47 (1,01-2,13)	V

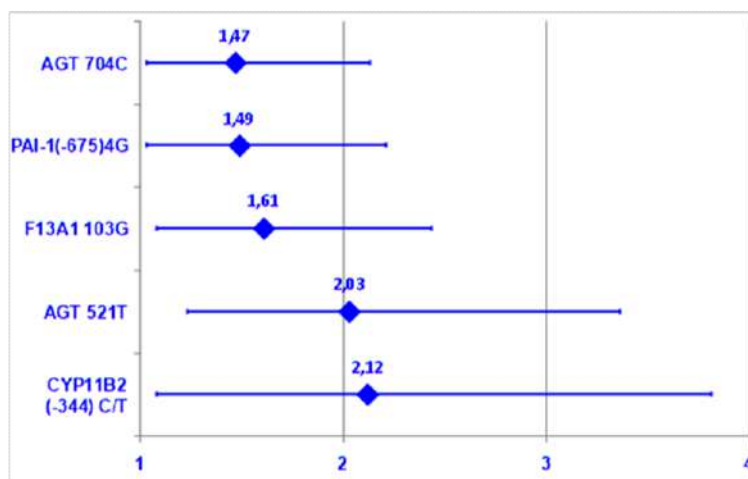


Рис.8.1. Факторы риска УПР на основании генных и генотипических частот по полиморфизмам, ассоциированным с гемостазом и состоянием сосудистой стенки

Таким образом, у женщин с УПР чаще, чем в группе женщин с неосложненным течением беременности, в генах системы гемостаза присутствуют аллели *F13A1* 103G и *PAI-1* (-675)4G; в генах, контролирующих состояние сосудистой стенки,- аллели *AGT* 704C и *AGT* 521T и генотип *CYP11B2* (-344)C/T.

Установлено отсутствие значимой связи между изученными полиморфизмами генов и исходом беременности при УПР, а также сроком возникновения СПР.

ГЛАВА 9. ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Для изучения роли продукции регуляторных газов в патогенезе угрожающих преждевременных родов проведено исследование показателей сероводорода и оксида азота. Дополнительно проведен индивидуальный анализ указанных показателей. Для этого оценивалась частота встречаемости значений, относящихся к Q_1 ($<Q_{25\%}$), Q_2 - Q_3 ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$) и Q_4 ($>Q_{75\%}$).

При проведении корреляционного и регрессионного анализа установлено, что при физиологическом течении беременности отсутствует связь показателей регуляторных газов между собой и с возрастом женщины (табл.9.1). Продукция оксида азота значимо снижалась с увеличением срока беременности (табл.9.1, рис.9.1).

Таблица 9.1

Корреляционная матрица возраста, срока беременности и показателей продукции регуляторных газов у женщин контрольной группы

	age	gest	H ₂ S	NO
age	1,0000	-,0881	-,1162	,0878
	p= ---	p=,468	p=,338	p=,470
gest	-,0881	1,0000	-,0635	-,2380
	p=,468	p= ---	p=,601	p=,047
H ₂ S	-,1162	-,0635	1,0000	-,0152
	p=,338	p=,601	p= ---	p=,900
NO	,0878	-,2380	-,0152	1,0000
	p=,470	p=,047	p=,900	p= ---

При проведении корреляционного и регрессионного анализа установлено, что при УПР также отсутствует связь показателей регуляторных газов между собой и с возрастом женщины (табл.9.2). Продукция сероводорода значимо снижалась с увеличением срока беременности (табл.9.2, рис.9.2).

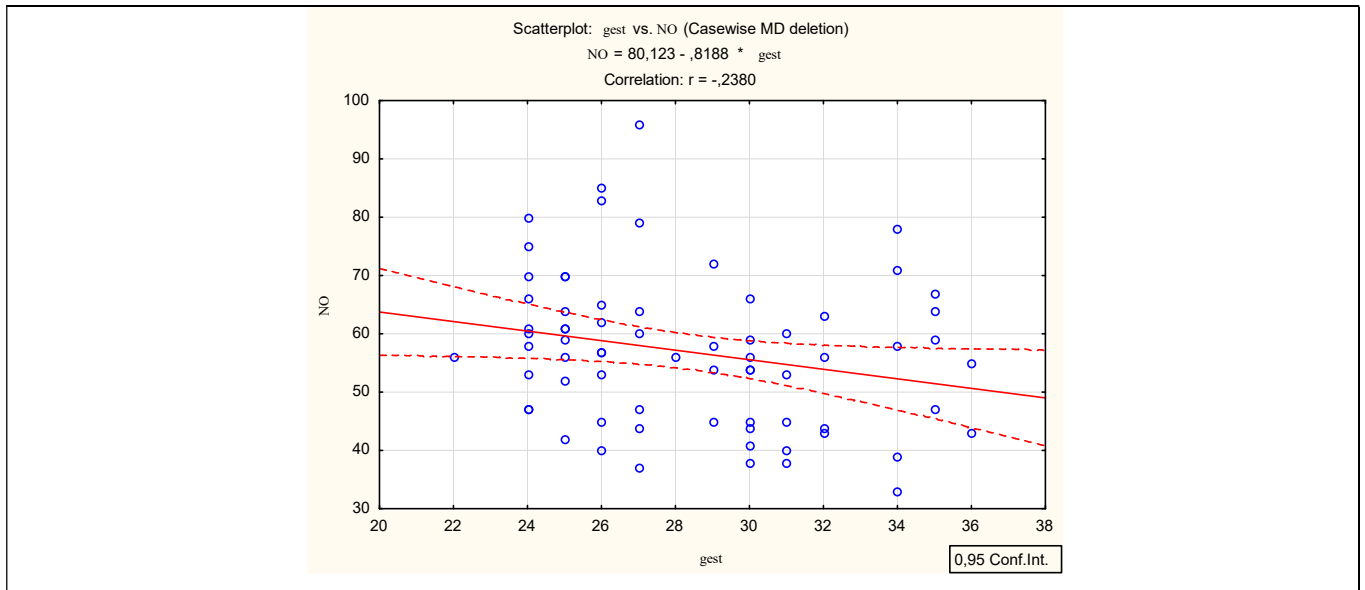


Рис.9.1. Зависимость продукции оксида азота от срока беременности у женщин контрольной группы по результатам регрессионного анализа

Таблица 9.2

Корреляционная матрица возраста, срока беременности и показателей продукции регуляторных газов у женщин с УПР

	age	gest	H ₂ S	NO
age	1,0000	-,2037	-,0100	-,0283
	p= ---	p=,165	p=,946	p=,848
gest	-,2037	1,0000	-,3482	,1528
	p=,165	p= ---	p=,015	p=,300
H ₂ S	-,0100	-,3482	1,0000	-,2570
	p=,946	p=,015	p= ---	p=,078
NO	-,0283	,1528	-,2570	1,0000
	p=,848	p=,300	p=,078	p= ---

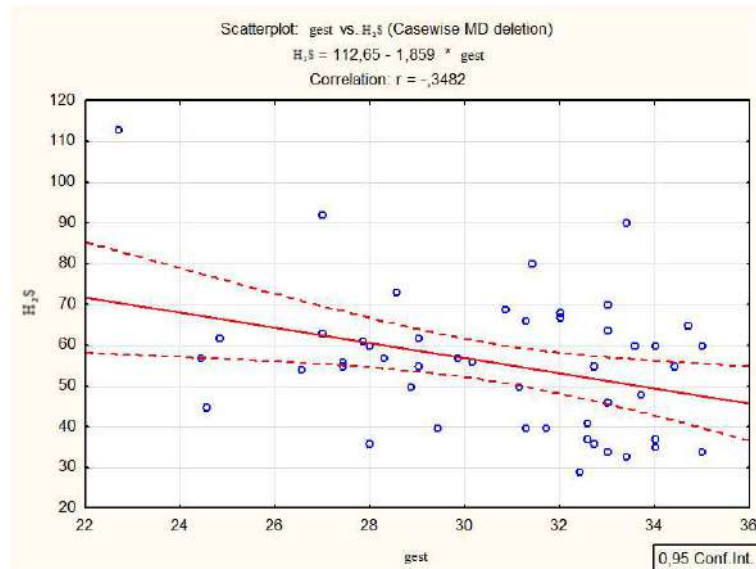


Рис.9.2. Зависимость продукции сероводорода от срока беременности у женщин с УПР по результатам регрессионного анализа

Показатель продукции сероводорода (табл.9.3, рис.9.3) у женщин с УПР был ниже по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью ($p=0,001$). При индивидуальном анализе установлено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение средних и высоких значений.

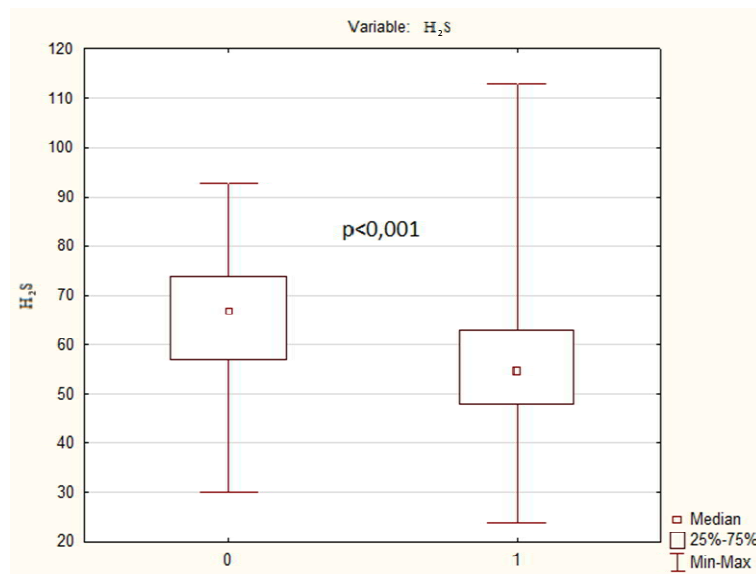


Рис.9.3. Особенности продукции сероводорода у беременных с УПР (1) в сравнении с контрольной группой (0)

Продукция сероводорода не зависела от исхода беременности у беременных с УПР. У женщин основной группы показатель продукции сероводорода был ниже

как в случае исхода в СР (($p=0,001$), так и в ПР (($p=0,002$) по сравнению с контрольной группой. Частота встречаемости низких показателей была высокой как у женщин с УПР и исходом в СР, так и у женщин с УПР и исходом в ПР по сравнению с группой контроля.

Показатель продукции оксида азота (табл.9.3, рис.9.4) у женщин с УПР был выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью ($p=0,001$). При индивидуальном анализе установлено увеличение частоты встречаемости высоких показателей и уменьшение низких значений.

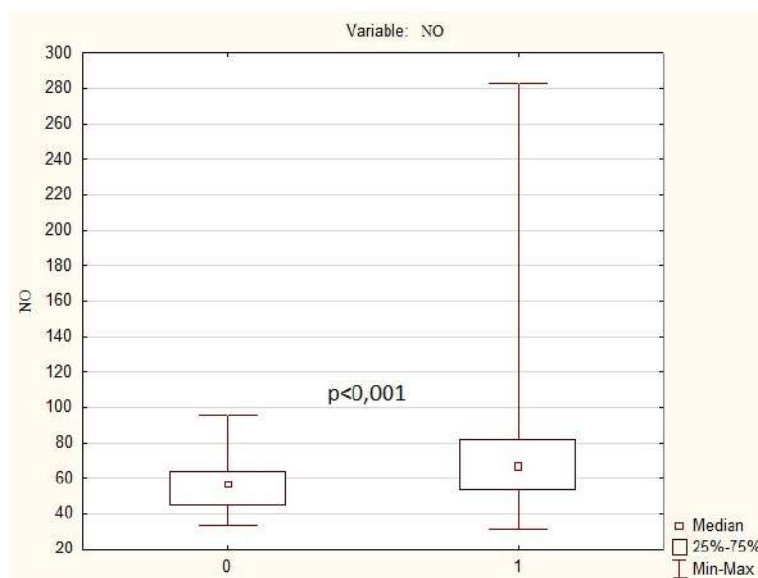


Рис.9.4. Особенности продукции оксида азота у беременных с УПР (1) в сравнении с контрольной группой (0)

Продукция оксида азота не зависела от исхода беременности у беременных с УПР. У женщин основной группы продукция оксида азота была выше как в случае исхода в СР (($p=0,001$), так и в ПР (($p=0,016$) по сравнению с контрольной группой. Однако, при индивидуальном анализе в группе женщин с УПР и исходом в СР отмечается увеличение высоких показателей и уменьшение низких показателей по сравнению с беременными контрольной группы. А у женщин с УПР и исходом в ПР обнаружено увеличение высоких показателей и уменьшение средних показателей по сравнению с беременными контрольной группы.

Была проведена оценка диагностического значения показателя продукции оксида азота при УПР.

Нами разработан способ диагностики угрозы преждевременных родов, согласно которому установлен диагностический параметр содержания нитрат-ионов в цельной периферической венозной крови у женщин в III триместре беременности. При количественных значениях данного показателя 1,15 мМ/л или более диагностируется угроза преждевременных родов с точностью 96,7 %. Получен патент на изобретение № 2267133 «Способ диагностики угрозы преждевременных родов».

Была проведена оценка прогностического значения показателя продукции оксида азота при УПР. Выявлена связь между динамикой показателя на фоне сохраняющей терапии во время беременности и её доношиванием или преждевременным прерыванием. Определение содержания нитрат-ионов проводилось двукратно: до лечения и на фоне стандартной сохраняющей терапии.

При проведении ретроспективного анализа показателей продукции оксида азота у женщин с разными исходами беременности обнаружено, что при завершении беременности своевременными родами в 77,5% случаев показатели нитрат-ионов снижались (положительная динамика). При завершении беременности преждевременными родами у 87,9% женщин нитрат-ионы в динамике не изменялись или возрастали (отрицательная динамика).

На основании этих данных нами разработан способ прогнозирования исхода беременности, осложненной угрозой преждевременных родов. Существенным отличием способа является то, что установлен прогностический параметр динамики концентрации нитрат-ионов в периферической венозной крови, при увеличении которого на 10% или более прогнозируют наступление преждевременных родов с точностью 89,5%. Получен патент на изобретение № 2272574 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах».

Показатели продукции сероводорода и оксида азота у женщин с УПР в зависимости от срока гестации ПР не имели отличий (табл.9.4).

Чрезвычайную важность имеет ответ на вопрос, удастся ли при УПР продлить срок беременности на 48 ч и более для успешного завершения курса профилактики РДС новорожденного. В связи с этим, нами проанализированы особенности продукции газотрансмиттеров в зависимости от времени развития СПР после начала токолитической терапии.

Установлено, что развитие ПР в первые 48 ч от начала терапии ассоциировано с более низкими значениями ($p=0,005$) показателя продукции сероводорода (табл.9.5, рис.9.5).

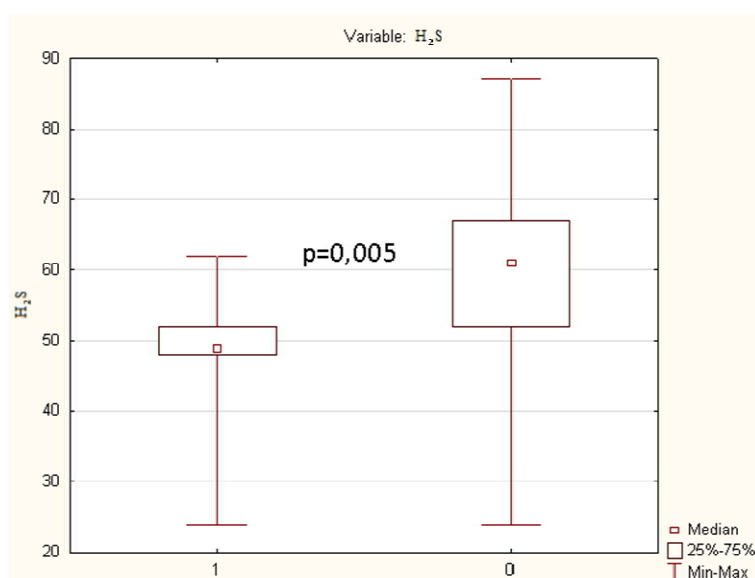


Рис.9.5. Особенности продукции сероводорода у беременных с УПР в зависимости от исхода беременности: 1 – ПР в первые 48 ч от начала терапии, 2 – ПР после 48 ч от начала терапии

При индивидуальном анализе обращает на себя внимание увеличение встречаемости низких значений у женщин с УПР и неэффективной терапии ПР по сравнению с женщинами с УПР и исходом в СР ($p=0,03$). У беременных с исходом в ПР по истечении 48 часов от начала лечения наблюдается снижение частоты низких показателей и увеличение частоты средних показателей по сравнению с женщинами с ПР в течение 48 часов от начала терапии.

Анализ показателей продукции оксида азота не выявил различий между этими двумя подгруппами обследованных женщин с УПР (табл.9.5, рис.9.6).

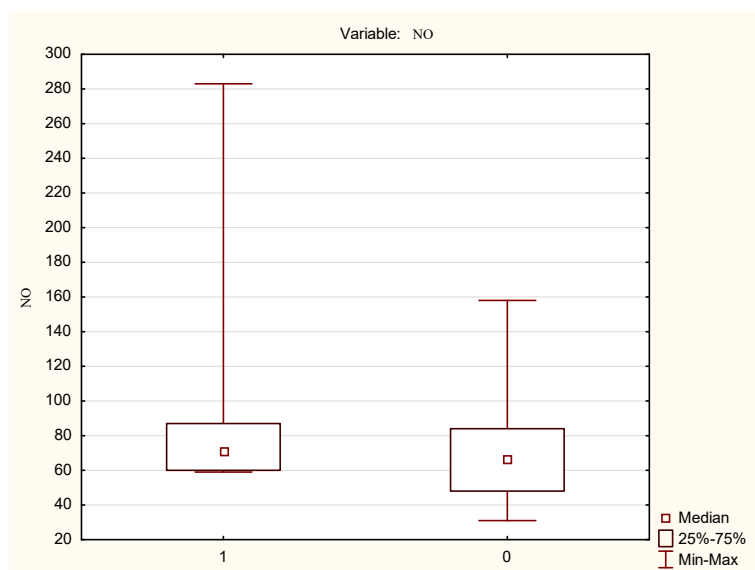


Рис.9.6. Особенности продукции оксида азота у беременных с УПР в зависимости от исхода беременности: 1 – ПР в первые 48 ч от начала терапии, 2 – ПР после 48 ч от начала терапии

Проведена оценка информативности показателей продукции регуляторных газов в отношении времени развития СПР при УПР при помощи ROC-анализа. Определена значимость этих показателей для прогнозирования развития СПР при УПР на фоне токолитической терапии в течение первых 48 ч после начала лечения.

Так, для показателя продукции сероводорода прогностическим критерием ПР в течение 48 часов от начала лечения стала величина показателя $<51,0$ мкмоль/л (рис.9.7) с чувствительностью 70.0% и специфичностью 81,8% (AUC = 0,802).

Для показателя продукции оксида азота прогностическим критерием ПР в течение 48 часов от начала лечения стала величина показателя >49 мкмоль/л (рис.9.8) с чувствительностью 100.0% и специфичностью 33.3% (AUC = 0,605). Прогностическая ценность отрицательного результата - 100%.

					75			75			75	
	16 (22,5 %)	40 (56,3 %)	15 (21,2 %)	44 (54,3 %)	32 (39,5 %)	5 (6,2 %)	26 (53,1 %)	19 (38,8 %)	4 (8,1 %)	18 (56,3 %)	13 (40,6 %)	1 (3,1 %)
p				0,00 1	0,04	0,00 6	0,00 1			0,00 1		0,02
Оксид азота, мкмоль/л	56,50 [45,00; 64,00] 56,9±1,54 n = 70			67,00 [53,00; 82,00] 75,9±4,32 n = 79			62,50 [53,00; 79,00] 74,3±4,77 n = 48			69,00 [59,00; 84,00] 78,3±8,26 n = 31		
p				0,001			0,001			0,016		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
	14 (20%)	40 (57,1 %)	16 (22,9 %)	5 (6,3 %)	33 (41,8 %)	41 (51,9 %)	2 (4,2 %)	23 (47,9 %)	23 (47,9 %)	3 (9,7 %)	10 (32,2 %)	18 (58,1 %)
p				0,01		0,00 1	0,01		0,00 5		0,02	0,00 1

p - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

Таблица 9.4

Показатели продукции регуляторных газов у женщин с нормально протекающей беременностью и УПР в разные сроки гестации

Показатель	УПР с исходом в СР			УПР с исходом в ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ недели			УПР с исходом в ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ недель		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
Сероводород, мкмоль/л	56,00 [41,00; 64,00] 55,2±2,41 n = 49			51,00 [35,00; 55,00] 56,5±2,03 n = 10			53,50 [49,50; 66,50] 52,4±3,39 n = 22		
	26 (53,1 %)	19 (38,8 %)	4 (8,1 %)	4 (40,0%)	6 (60,0 %)	0 (0%)	14 (63,6 %)	7 (31,8%)	1 (4,6%)
Оксид азота, мкмоль/л	62,50 [53,00; 79,00] 74,3±4,77 n = 48			64,50 [59,00; 87,00] 75,4±5,30 n = 10			69,00 [50,00; 84,00] 77,0±7,50 n = 21		
	2 (4,2%)	23 (47,9 %)	23 (47,9 %)	1 (10,0 %)	4 (40,0%)	5 (50,0%)	2 (9,5 %)	6 (28,6%)	13 (61,9%)

Показатели продукции регуляторных газов у женщин с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности

Показатель	УПР с исходом в СР			УПР с исходом в ПР в течение 48 часов от начала лечения			УПР с исходом в ПР по истечении 48 часов от начала лечения		
	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75	<25	25-75	>75
Сероводород, мкмоль/л	56,00 [41,00; 64,00] 55,2±2,41 n = 49			49,00 [48,00; 52,00] 47,3±3,36 n = 10			61,00 [52,00; 67,00] 59,3±2,94 n = 22		
p2							0,005		
	26 (53,1%)	19 (38,8%)	4 (8,1%)	9 (90%)	1 (10%)	0 (0%)	9 (40,9%)	12 (54,5%)	1 (4,5%)
p1				0,03					
p2							0,01	0,02	
Оксид азота, мкмоль/л	62,50 [53,00; 79,00] 74,3±4,77 n = 48			71,00 [60,00; 87,00] 92,7±21,4 n = 10			67,00 [48,00; 84,00] 71,4±6,74 n = 21		
	2 (4,2%)	23 (47,9%)	23 (47,9%)	0 (0%)	3 (30%)	7 (70%)	3 (14,3%)	7 (33,3%)	11 (52,4%)

p1 - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР, закончившихся своевременными родами;

p2 – достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР с исходом в ПР в течение 48 часов от начала лечения.

Таким образом, у пациенток с УПР наблюдается увеличение концентрации в сыворотке крови конечных продуктов оксида азота и уменьшение концентрации сероводорода по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. Более высокая концентрация сероводорода выявлялась у беременных с УПР, у которых на фоне токолитической терапии беременность пролонгировалась на 48 часов и более, по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 часов.

ГЛАВА 10. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Патологические изменения при УПР развиваются во всех элементах функциональной системы «мать-плацента-плод». С целью выявления структурных особенностей плацент при данном осложнении беременности проведено комплексное морфологическое исследование, включающее макроскопическое описание, органометрию, обзорную гистологию, иммуногистохимию и трансмиссионную электронную микроскопию.

10.1 Патоморфология плацент женщин при беременности, осложнившейся угрозой преждевременных родов и закончившейся своевременными и преждевременными родами

Проведен сравнительный анализ патоморфологических изменений в плацентах 69 женщин при беременности, осложнившейся УПР (основная группа), из них 37 пациенток - с исходом в ПР и 32 – с исходом в СР. Группу контроля составили 37 плацент женщин с неосложненным течением беременности и своевременными родами (таб.10.1). В исследуемых группах, как и в группе контроля, преобладали плаценты округлой и овальной форм с центральным прикреплением пуповины и рассыпным типом ветвления сосудов на плодовой поверхности плаценты. В плацентах при УПР с исходом в ПР определялось преимущественно парацентральное отхождение пупочного канатика ($p=0,002$). Краевое и оболочечное прикрепление пуповины с дугообразным и асимметричным типом ветвления сосудов в 3 раза чаще по сравнению с контрольной группой выявлено в плацентах женщин при УПР с исходом в СР и в два раза чаще - при УПР с исходом в ПР. Неправильная (треугольная, бобовидная и подковообразная) форма плацент чаще ($p=0,004$) диагностирована в плацентах при беременности, осложнившейся УПР, и при этом в 2 раза чаще при УПР с исходом в ПР ($p=0,005$). Плаценты, окруженные ободком, определялись и в группе контроля, но в 2,5 раза чаще при беременности, осложненной УПР.

Плаценты анализируемых групп независимо от исхода беременности сопоставимы по наличию ложных узлов пуповины, ее извитости и варикозному расширению пуповинной вены в витках. Следует подчеркнуть, что ложные узлы пуповины ($p=0,012$) и гипоплазия вартонова студня ($p=0,045$) чаще определялись в плацентах женщин при УПР с исходом в ПР. Ложные узлы пуповины при ПР отличались большими размерами и структурными особенностями в виде сочетания гиперплазии вартонова студня с извитым ходом артерий и дилатацией вен пупочного канатика.

В основной группе чаще, в отличие от группы контроля ($p=0,002$), диагностирована гипоплазия плацент, как один из основных признаков нарушения плацентации. С более высокой частотой дефицит массы плацент от 20% до 30% определялся в плацентах при УПР с исходом в СР ($p=0,041$) и ПР ($p=0,002$) без значимых различий внутри основной группы. Однако, гипоплазия плацент III ст. с дефицитом массы более 30% определялась только в группе плацент при УПР с исходом в ПР. Аналогичная динамика в анализируемых группах выявлена в отношении линейных параметров и площади материнской поверхности плацент.

По результатам ранее проведенных исследований доказано, что одной из основных причин гипоплазии плацент на этапе ранней плацентации являются нарушения гестационного ремоделирования спиральных артерий с гиповаскуляризацией ворсин и последующим развитием гипоперфузии плаценты. Незавершенная гестационная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий в центральных и парацентральных отделах плацент чаще по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) и группой плацент при УПР с исходом в СР ($p=0,01$) определялась в группе женщин с УПР и исходом в ПР.

С неполноценной гестационной перестройкой спиральных артерий связан морфогенез материнских и плодовых сосудистых поражений плаценты в виде инфарктов ворсин, тромбоза межворсинчатого пространства и интрадецидуальных

кровоизлияний, которые занимают ведущее место в структуре патоморфологических изменений в плацентах при УПР с исходом в ПР и СР (рис.10.1, 10.2).

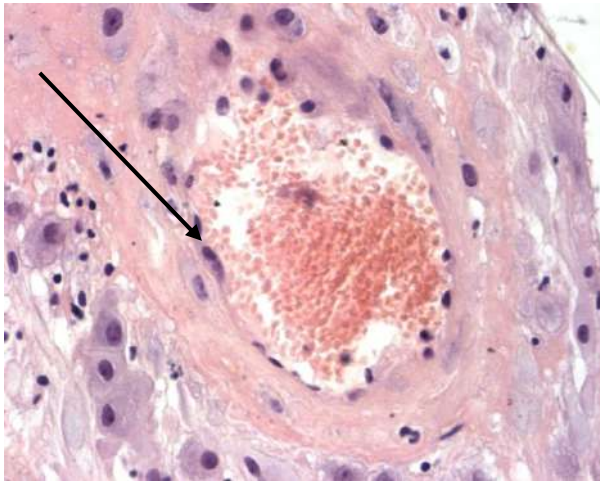


Рис.10.1. Плацента при УПР с исходом в ПР в 32 недели беременности. Незавершенное remodelирование эндометриальных сегментов спиральных артерий. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x200

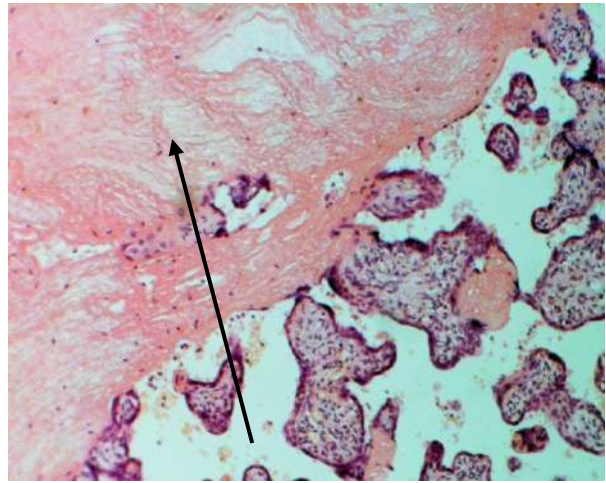


Рис.10.2. Плацента при УПР с исходом в ПР в 30 недель беременности. Тромбоз межворсинчатого пространства суббазальных зон. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x100.

Следует подчеркнуть, что инфаркты ворсин диагностированы во всех исследуемых группах, в т.ч. и в контрольной группе, но для плацент при неосложненном течении беременности характерна краевая локализация инфарктов, а в плацентах при УПР с исходом в ПР определено центральное и парацентральное расположение нарушений микроциркуляции в материнском компартменте плаценты.

Одним из наиболее часто диагностируемых вариантов материнских сосудистых поражений в плацентах женщин основной группы явился тромбоз межворсинчатого пространства. Тромбоз межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон диагностирован в плацентах женщин при УПР с исходом в ПР и СР. Суммарная площадь хронических нарушений кровообращения в плацентах женщин при УПР с исходом в ПР составила более 27,5,% от площади материнской поверхности и была выше аналогичного параметра в группе плацент при УПР с исходом в СР ($p=0,01$).

Развитие нарушений материнского и плодового кровообращения в плацентах женщин при УПР связано и со структурными изменениями в магистральных сосудах стволовых ворсин I, II и III порядков. Так, по сравнению с группой контроля уменьшение внутреннего диаметра артерий стволовых ворсин второго и третьего порядков в плацентах женщин с УПР с исходом в СР до $0,051 \pm 0,024$ мм и с исходом в ПР до $0,148 \pm 0,016$ мм ($p=0,02$) приводит к ишемии терминальных ворсин вследствие снижения притока крови в капиллярное русло ворсинчатого хориона. При этом ишемия плаценты индуцирует компенсаторную гиперплазию резервных капилляров и дилатацию вен стволовых ворсин с достоверным увеличением диаметра вен лишь в группе плацент с ПР ($0,184 \pm 0,012$ мм, $p=0,01$) в сравнении с контрольной группой. Стеноз артерий стволовых ворсин как результат васкулита чаще по сравнению с группой контроля определялся в плацентах женщин при УПР с исходом как в СР ($p=0,02$), так и в ПР ($p=0,01$). Стеноз артерий стволовых ворсин с последующей облитерационной ангиопатией в 2,8 раза чаще по сравнению с плацентами при УПР с исходом в СР диагностировался в плацентах женщин с ПР ($p=0,02$). Только в плацентах женщин с УПР и исходом в ПР стеноз артерий стволовых ворсин чаще по сравнению с контрольной группой сочетался с дилатацией и полнокровием вен ($p=0,01$). Гипертрофия стенки и стеноз артерий стволовых ворсин в сочетании с варикозным расширением и деформацией просвета вен составляют структурную основу плодовой мальперфузии и хронической плацентарной гипертензии, которые чаще, по сравнению с группой контроля ($p=0,01$) и плацентами при УПР с исходом в СР ($p=0,02$), диагностировались при ПР у женщин с УПР (рис.10.3, 10.4).

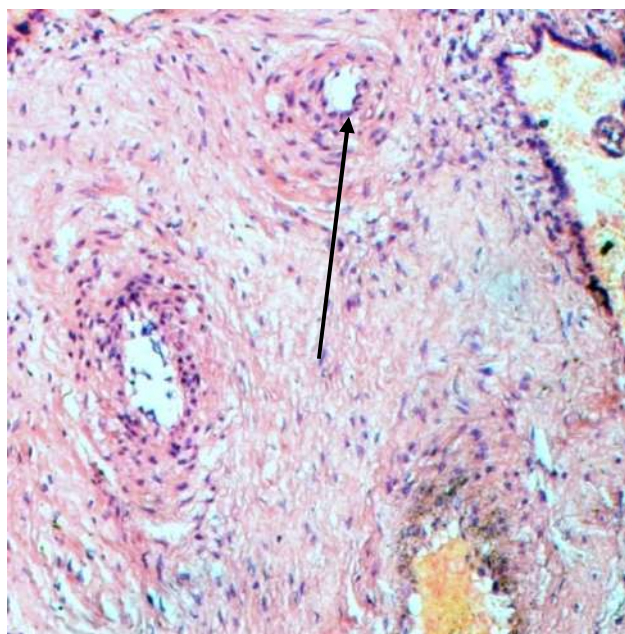


Рис.10.3. Плацента при УПР с исходом в ПР в 32 недели беременности. Стеноз артерий ствольных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x100.

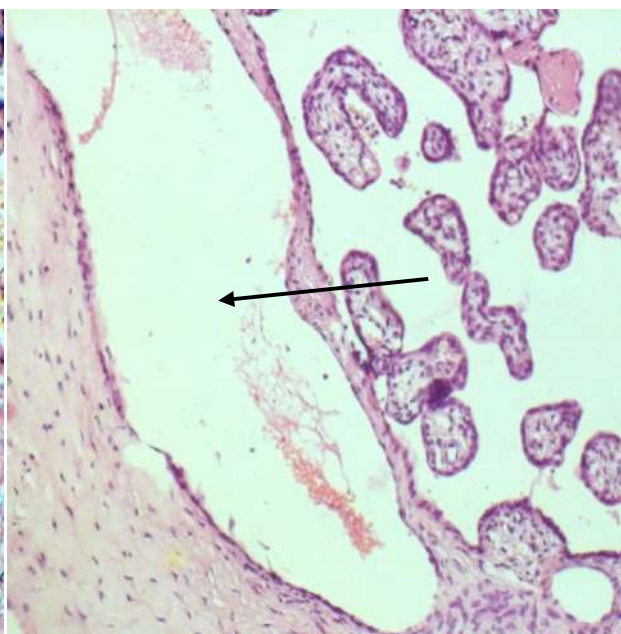


Рис.10.4. Плацента при УПР и исходом в ПР в 32 недели. Дилатация вен ствольных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x200.

Вторую большую группу патоморфологических изменений, диагностированных в плацентах при различных исходах беременности, осложненной УПР, составили инфекционно-воспалительные процессы. Плаценты анализируемых групп были сопоставимы по топографии воспаления и путям инфицирования. При этом диагностировались как острые, так и хронические воспалительные изменения. Острый хориоамнионит и сосудисто - стромальный плацентарный хорионит как результат восходящего инфицирования чаще по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$) и группой плацент при УПР с исходом в СР ($p=0,001$) диагностировались в плацентах женщин с ПР. Хроническое воспаление в строме промежуточных и терминальных ворсин определялось только в плацентах женщин с УПР. Хронический виллузит с лимфогистиоплазмочитарной инфильтрацией в строме промежуточных ($p=0,001$) и терминальных ворсин ($p=0,001$) с развитием поствоспалительного фиброза чаще диагностировался в плацентах женщин при УПР с исходом в ПР.

Васкулит створовых ворсин как одно из патогенетических звеньев фетальной мальперфузии в 2 раза чаще диагностировался в плацентах при УПР с исходом в ПР ($p=0,017$). Вирусный базальный и париетальный децидуит с лимфогистиоцитарной инфильтрацией определялся в плацентах женщин как при ПР, так и при СР в исходе беременности, осложненной УПР (рис.10.5, 10.6).

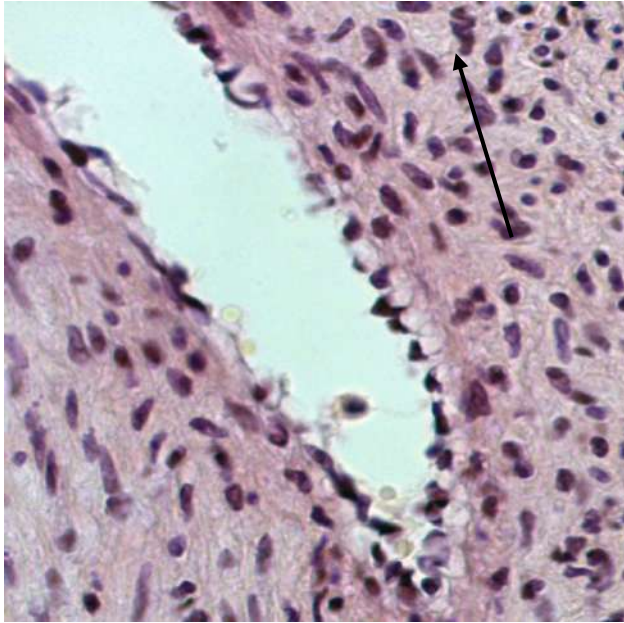


Рис.10.5. Плацента при УПР с исходом в ПР в 27 недель беременности. Васкулит створовых ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х200.

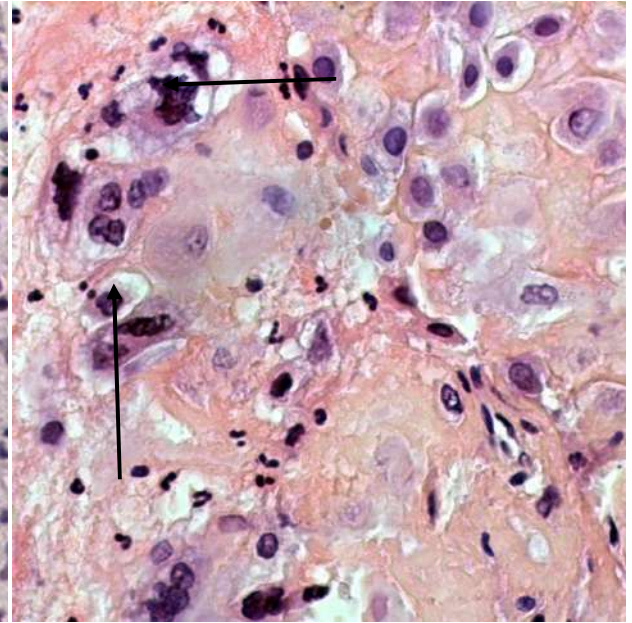


Рис.10.6. Плацента при УПР с исходом в ПР в 36 недель беременности. Вирусный базальный децидуит. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х200.

Патогенетически с воспалением связан морфогенез нарушений созревания ворсинчатого хориона: вариант промежуточных незрелых ворсин (23,5%), диссоциированное нарушение развития ворсинчатого хориона (33,2%) с последующей поствоспалительной гиповаскуляризацией промежуточных, терминальных ворсин и с очаговым фиброзом стромы. Указанные варианты нарушений дифференцировки ворсинчатого хориона определялись только в основной группе, и при этом чаще в группе плацент с исходом в ПР ($p=0,001$). При всех указанных вариантах выявлялось синхронное нарушение развития стромального и сосудистого компонентов ворсинчатого хориона. При варианте незрелых промежуточных ворсин отмечалась сохранность стромальных каналов с клетками Кащенко-Гофбауэра и

центральное расположением узких капилляров. Типичным для диссоциированного варианта нарушения созревания ворсинчатого хориона было неравномерное созревание ворсин в котиледонах (рис.10.7, 10.8).

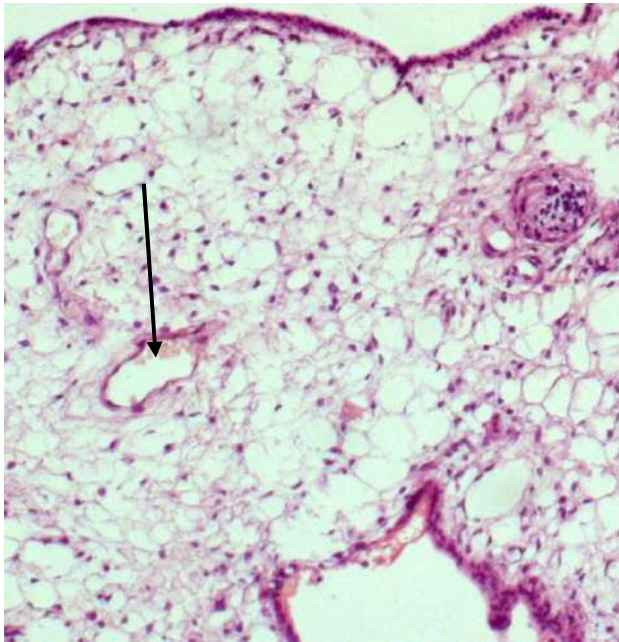


Рис.10.7. Плацента при ПР в 32 недели гестации. Нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ствольных ворсин. Вариант промежуточных незрелых ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х200

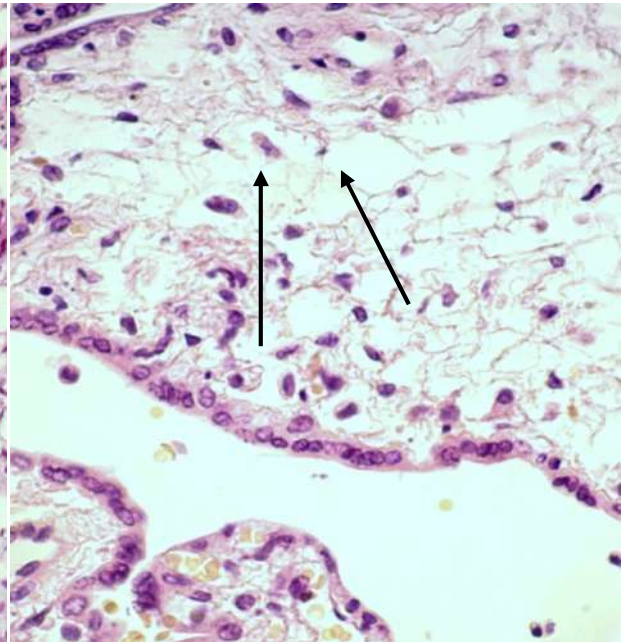


Рис.10.8. Плацента при ПР в 30 недель беременности. Вариант промежуточных незрелых ворсин. Расширенные стромальные каналы, щелевидные просветы центрально расположенных капилляров. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х200

Гиповаскуляризация терминальных отделов ворсинчатого хориона сопровождалась нарушением трофической функции плаценты с развитием хронической внутриутробной гипоксии и задержки роста плода, которая с наибольшей частотой (90,3%; $p=0,001$) определялась в плацентах женщин при УПР с исходом в ПР.

Материнские сосудисто-стромальные и инфекционно-воспалительные поражения в плаценте индуцировали развитие дистрофических и некротических изменений эпителия ворсин с повышенным отложением фибрина и фибриноида в зонах некроза трофобластического эпителия. Повышенные отложения фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ствольных, промежуточных и терминальных ворсин, а также в базальной пластинке в три раза чаще ($p=0,001$) по сравнению с плацентами женщин при УПР с исходом в СР определялись в плацентах при УПР с исходом в ПР.

Распространенные отложения фибрина в исследуемых группах сочетались с минеральной дистрофией в виде петрификатов в эндотелии и строме ворсин, а также в структурах базальной пластинки. Дистрофические и некротические изменения цито – и синцитиотрофобласта ворсин нарушают целостность эпителиального покрова ворсинчатого хориона.

Патоморфологические изменения в плаценте инициируют развитие процессов компенсации и адаптации. Из компенсаторных процессов в плацентах анализируемых групп выявлены: гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран. Гиперплазия терминальных ворсин чаще в 3,7 раза ($p=0,009$) выявлялась в плацентах при ПР в отличие от аналогичного признака в плацентах женщин при УПР с исходом в СР. Компенсаторные возможности сосудистого русла ворсин были выражены слабо. Так, гиперплазия капилляров терминальных ворсин определялась лишь в 8 плацентах женщин при УПР с исходом в СР и в 11 плацентах при УПР с исходом в ПР (рис.10.9). При этом гиперплазия синцитиокапиллярных мембран в два раза чаще по сравнению с плацентами женщин при УПР с исходом в ПР выявлялась в плацентах женщин с УПР и исходом в СР. Локальный адаптационный компонент в виде полнокровия промежуточных и терминальных ворсин определялся в плацентах исследуемых групп без значимых отличий между группами. Гиперплазия синцитиальных узелков определялась более 50% случаев как в плацентах контрольной группы, так и в группе с УПР (рис.10.9; 10.10).

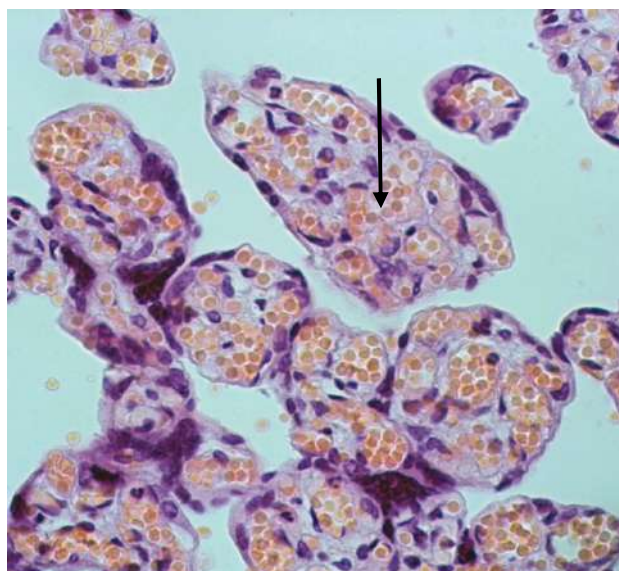


Рис.10.9. Плацента при ПР в 36 недель беременности. Гиперплазия капилляров терминальных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х200.

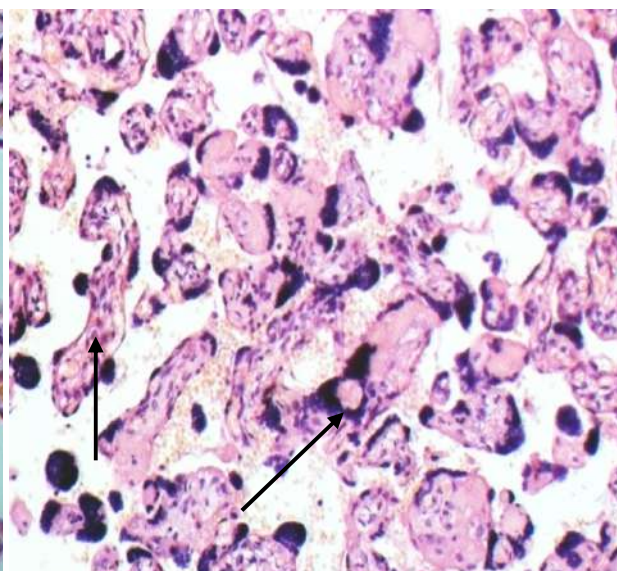


Рис.10.10. Плацента при ПР в 33 недели беременности. Гиперплазия синцитиальных узелков. Гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х100.

При сопоставлении патоморфологических изменений со степенью выраженности компенсаторных процессов в плацентах при УПР диагностирована хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), компенсированная форма которой чаще определялась в плацентах женщин с исходом в СР ($p=0,001$), а субкомпенсированная – с исходом в ПР ($p=0,021$). В одном случае в плаценте при УПР с исходом в ПР определялась декомпенсированная форма ХПН.

Таблица 10.1

Патоморфологические особенности последов у женщин с неосложненным течением беременности и угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Признак	Контрольная группа n=37	Основная группа (УПР) n=69	УПР в зависимости от исхода	
			Своевременные роды n=32	Преждевременные роды n=37
Форма плаценты				
округлая (%)	22 (59,46%)	43 (62,32%)	17 (53,13%)	26 (70,27%)
овальная (%)	14 (37,84%)	21 (30,44%)	13 (40,63%)	8 (21,62%)
неправильная (%)	0 (0%)	6 (8,70%)	2 (6,25%)	4 (10,81%)

p1		0,004	0,04	0,005
Плацента, окруженная ободком (%)	12 (32,43%)	34 (50,0%)	16 (50,0%)	18 (50,0%)
Линейные размеры плаценты				
длина (см)	19,38±0,39	17,96±0,32	19,20±0,31	16,89±0,46
p1		0,006		0,001
p2				0,001
ширина (см)	17,10±0,37	16,06±0,34	16,61±0,47	15,59±0,49
p1		0,044		0,017
толщина (см)	1,50±0,10	1,48±0,07	1,74±0,11	1,26±0,07
p2				0,001
Масса плаценты (г)	477,57±10,44	406,28±14,44	471,00±14,25	350,00±19,89
p1		0,001		0,001
p2				0,001
Площадь плаценты (см ²)	266,61±7,52	240,68±10,65	262,69±14,26	221,65±15,05
p1		0,049		0,01
Гипоплазия плаценты (%)	2 (5,41%)	19 (27,54%)	7 (21,88%)	12 (32,43%)
p1		0,002	0,041	0,002
I ст. (%)	2 (5,41%)	8 (11,59%)	4 (12,50%)	4 (10,81%)
II ст. (%)	0 (0%)	7 (10,15%)	3 (9,38%)	4 (10,81%)
p1		0,002	0,012	0,005
III ст. (%)	0 (0%)	4 (5,80%)	0 (0%)	4 (10,81%)
p1		0,019		0,005
p2				0,007
Прикрепление пуповины				
центральное (%)	20 (54,05%)	11 (15,94%)	6 (18,75%)	5 (13,51%)
p1		0,001	0,003	0,001
парацентральное (%)	15 (40,54%)	48 (69,57%)	20 (62,50%)	28 (75,68%)
p1		0,004		0,002
краевое (%)	2 (5,41%)	9 (13,04%)	5 (15,63%)	4 (10,81%)
оболочечное (%)	0 (0%)	1 (1,45%)	1 (3,13%)	0(0%)
Цвет пуповины:				
белесоватый (%)	33 (89,19%)	52 (75,36%)	24 (75,0%)	28 (75,68%)
желтоватый (%)	4 (10,81%)	17 (24,64%)	8 (25,0%)	9 (24,32%)
Извитость пуповины				
неравномерная (%)	7 (18,92%)	15 (21,74%)	5 (15,63%)	10 (27,03%)
слабая (%)	16 (43,24%)	21 (30,44%)	8 (25,00%)	13 (35,14%)
умеренная (%)	9 (24,32%)	28 (40,58%)	16 (50,00%)	12 (32,43%)
p1			0,029	
выраженная (%)	5 (13,51%)	5 (7,25%)	3 (9,38%)	2 (5,41%)
Варикозное расширение вены пуповины (%)	12 (32,43%)	28 (40,58%)	11 (34,38%)	17 (45,95%)
Гипоплазия вартонова студня (%)	10 (27,03%)	29 (42,65%)	11 (34,38%)	18 (50,0%)

p1				0,045
Ложные узлы в пуповине (%)	7 (18,92%)	14 (20,29%)	5 (15,63%)	9 (24,32%)
Размеры ложных узлов пуповины (см)	1,00±0,11	1,43±0,10	1,40±0,31	1,43±0,10
p1		0,013		0,012
Плодовая поверхность: тип ветвления сосудов				
магистральный (%)	7 (18,92%)	12 (17,39%)	5 (15,63%)	7 (18,92%)
промежуточный (%)	7 (18,92%)	26 (37,68%)	8 (25,00%)	18 (48,65%)
p1		0,04		0,007
p2				0,044
рассыпной (%)	23 (62,16%)	31 (44,93%)	19 (59,38%)	12 (32,43%)
p1				0.011
p2				0,027
Материнская поверхность				
мелкодольчатая (%)	2 (5,41%)	5 (7,25%)	2 (6,25%)	3 (8,11%)
среднедольчатая (%)	29 (78,38%)	47 (68,11%)	25 (78,12%)	22 (59,46%)
крупнодольчатая (%)	6 (16,21%)	17 (24,64%)	5 (15,63%)	12 (32,43%)
Общепатологические процессы в плаценте				
Хронический геморрагический инфаркт (%)	8 (21,62%)	14 (20,29%)	8 (25,00%)	6 (16,22%)
Ишемический инфаркт (%)	9 (24,32%)	23 (33,33%)	11 (34,38%)	12 (32,43%)
ПОНРП (%)	1 (2,70%)	18 (26,09%)	5 (15,63%)	13 (35,14%)
p1		0,001		0,001
Апоплексия плаценты (%)	0 (0%)	4 (5,80%)	1 (3,13%)	3 (8,11%)
p1		0,019		0,015
Стаз в межворсинчатом пространстве (%)	12 (32,43%)	34 (49,28%)	12 (37,50%)	22 (59,46%)
p1				0,021
Тромбоз межворсинчатого пространства (%)	0 (0%)	9 (13,04%)	5 (15,63%)	4 (10,81%)
p1		0,001	0,001	0,005
Незавершенная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий (%)	1 (2,70%)	13 (18,84%)	2 (6,25%)	11 (29,73%)
p1		0,006		0,001
p2				0,009
Стеноз просвета артерий стволочных ворсин (%)	1 (2,70%)	23 (33,33%)	6 (18,75%)	17 (45,95%)
p1		0,001	0,022	0,001
p2				0,016

Дилатация вен стволовых ворсин (%)	7 (18,92%)	31 (44,93%)	13 (40,63%)	18 (48,65%)
p1		0,006		0,007
Отек стромы промежуточных ворсин (%)	1 (2,70%)	32 (46,38%)	12 (37,50%)	10 (54,05%)
p1		0,001	0,001	0,001
Базальный децидуит (%)	8 (21,62%)	26 (37,68%)	12 (37,50%)	14 (37,84%)
Париетальный децидуит (%)	2 (5,41%)	7 (10,15%)	2 (6,25%)	5 (13,51%)
Виллузит промежуточных ворсин (%)	0 (0%)	15 (21,74%)	3 (9,38%)	12 (32,43%)
p1		0,001	0,012	0,001
p2				0,017
Виллузит терминальных ворсин (%)	0 (0%)	6 (8,70%)	0 (0%)	6 (16,22%)
p1		0,004		0,001
p2				0,001
Васкулит стволовых ворсин (%)	1 (2,70%)	10 (14,49%)	3 (9,38%)	7 (18,92%)
p1		0,029		0,017
Нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин (%)	0 (0%)	10 (14,49%)	2 (6,25%)	8 (21,62%)
p1		0,001	0,04	0,001
Поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных ворсин (%)	1 (2,70%)	24 (34,78%)	8 (25,00%)	16 (43,24%)
p1		0,001	0,004	0,001
Поствоспалительная гиповаскуляризация терминальных ворсин (%)	1 (2,70%)	22 (31,88%)	9 (28,13%)	13 (35,14%)
p1		0,001	0,002	0,001
Внеплацентарный хориоамнионит (%)	2 (5,41%)	14 (20,29%)	1 (3,13%)	13 (35,14%)
p1		0,024		0,001
p2				0,001
Восходящий плацентарный хорионит, субхориальный интервиллезит (%)	5 (13,51%)	22 (31,88%)	6 (18,75%)	16 (43,24%)
p1		0,03		0,004
p2				0,029
Флебит пуповины (%)	0 (0%)	6 (8,70%)	1 (3,13%)	5 (13,51%)

p1		0,004		0,002
Восходящий базальный децидуит (%)	0 (0%)	5 (7,25%)	1 (3,13%)	4(10,81%)
p1		0,009		0,005
Отложения фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин (%)	16 (43,24%)	46 (66,67%)	12 (37,50%)	34 (91,89%)
p1		0,022		0,001
p2				0,001
Отложения фибрина и фибриноида в базальной пластинке (%)	12 (32,43%)	31 (44,93%)	11 (34,38%)	20 (54,05%)
Гиперплазия терминальных ворсин (%)	25 (67,57%)	16 (23,19%)	3 (9,38%)	13 (35,14%)
p1		0,001	0,001	0,006
p2				0,009
Гиперплазия капилляров терминальных ворсин (%)	23 (62,76%)	19 (27,54%)	8 (25,00%)	11 (29,73%)
p1		0,001	0,002	0,006
Гиперплазия синцитиальных узелков (%)	25 (67,57%)	36 (52,17%)	16 (50,00%)	20 (54,05%)
Гиперплазия синцитио-капиллярных мембран (%)	16 (43,24%)	13 (18,84%)	9 (28,13%)	4 (10,81%)
p1		0,01		0,002
Недоразвитие специализированных терминальных ворсин (%)	8 (21,62%)	7 (10,15%)	3 (9,38%)	4 (10,81%)
Полнокровие промежуточных и терминальных ворсин (%)	29 (78,38%)	57 (82,61%)	29 (90,63%)	28 (75,68%)
Петрификаты в эпителии, строме ворсин, в базальной пластинке (%)	15 (40,54%)	32 (46,38%)	17 (53,13%)	15 (40,54%)
Хроническая плацентарная недостаточность: компенсированная (%)	2 (5,41%)	34 (49,28%)	21 (65,63%)	13 (35,14%)
p1		0,001	0,001	0,001
p2				0,012
субкомпенсированная (%)	0 (0%)	25 (36,23%)	7 (21,88%)	18 (48,65%)
p1		0,001	0,001	0,001

p2				0,021
декомпенсированная (%)	0 (0%)	1 (1,45%)	0 (0%)	1 (2,70%)
Острая плацентарная недостаточность (%)	0 (0%)	5 (7,25%)	1 (3,13%)	4 (10,81%)
p1		0,009		0,005

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

p2- достоверные отличия в сравнении с подгруппой УПР с исходом в СР.

Таким образом, основными патоморфологическими изменениями, развивающимся в плацентах женщин при беременности, осложненной угрожающими преждевременными родами, являются аномалии формы и гипоплазия плацент, сосудистые поражения, нарушения созревания ворсинчатого хориона и воспалительно-иммунные процессы.

Гипоплазия плаценты, материнские сосудистые поражения с избыточным отложением фибрина и фибриноида, в зонах некроза эпителия ворсин, фетальная мальперфузия в сочетании с нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона составляют структурную основу хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при УПР с исходом в ПР.

Сочетание поствоспалительной гиповаскуляризации ворсинчатого хориона с нарушениями маточно-плацентарного кровообращения способствуют переходу хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в декомпенсированную.

Отсутствие хронического воспаления в строме ворсин и нарушений дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого дерева в плацентах при УПР с исходом в своевременные роды составляют структурную основу для формирования компенсаторных процессов, обеспечивающих адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности.

10.2. Сравнительная характеристика патоморфологических особенностей плацент женщин при преждевременных родах в сроках 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель гестации

Проведен сравнительный анализ патоморфологических изменений в плацентах 37 женщин при беременности, осложнившейся УПР и исходом в ПР в зависимости от срока гестации, из них 23 – в 22⁰-33⁶ недели и 14 – в 34⁰-36⁶ недель.

В анализируемых группах преобладали плаценты округлой и овальной форм с парамаргинальным прикреплением пуповины (табл.10.2). В единичных случаях определялась неправильная форм плацент: треугольная, бобовидная и в половине случаев – аномалия формы в виде ободка на плодовой поверхности плаценты. Чаще в плацентах при ПР в сроке 22⁰-33⁶ недели гестации имело место краевое прикрепление пупочного канатика ($p=0,02$). В плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель гестации не выявлено различий по наличию ложных узлов в пуповине, по распространенности варикозного расширения пуповинной вены, по длине ободка и локализации патологических очагов на плодовой поверхности плаценты.

При анализе органометрических параметров диагностирована гипоплазия плацент, которая в 3 раза чаще определялась в плацентах женщин при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации ($p=0,03$). Гипоплазированные плаценты при ПР в сроке 34⁰-36⁶ недель гестации отличались отсутствием тяжелых форм гипоплазии, дефицит массы не превышал 30%.

Среди сосудисто-стромальных материнских и плодовых повреждений в плацентах при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации в 3 раза чаще диагностированы хронические геморрагические инфаркты, с преимущественной локализацией в парacentральных и центральных отделах плацент, в отличие от ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. Острые нарушения материнской гемодинамики в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в два раза чаще встречались среди плацент при ПР в сроки 22⁰-33⁶ недели гестации (рис.10.11, 10.12).

Следует подчеркнуть, что ПОНРП предшествовали нарушения венозного оттока, выраженное венозное полнокровие и разрывы стенок вен базальной пластинки. Сосудистые поражения в плацентах при ПР на разных сроках сформировались на фоне незавершенной гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий. Отставание в ремоделировании эндометриальных сегментов спиральных артерий обнаружено в плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации ($p=0,02$).

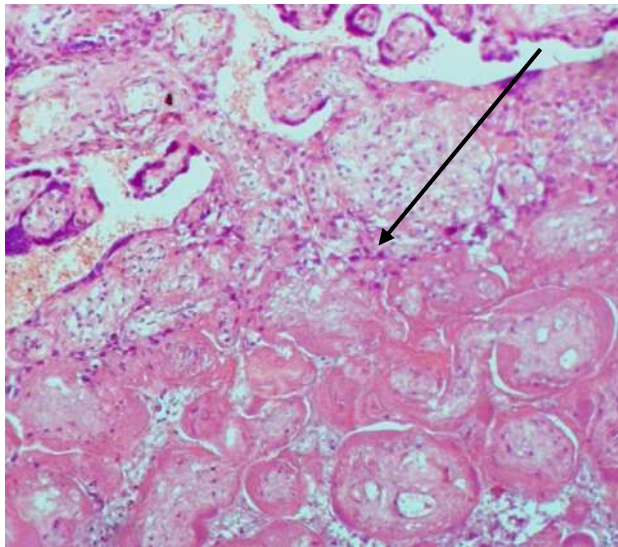


Рис.10.11. Плацента при ПР в 30 недель беременности. Инфаркты ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x200.

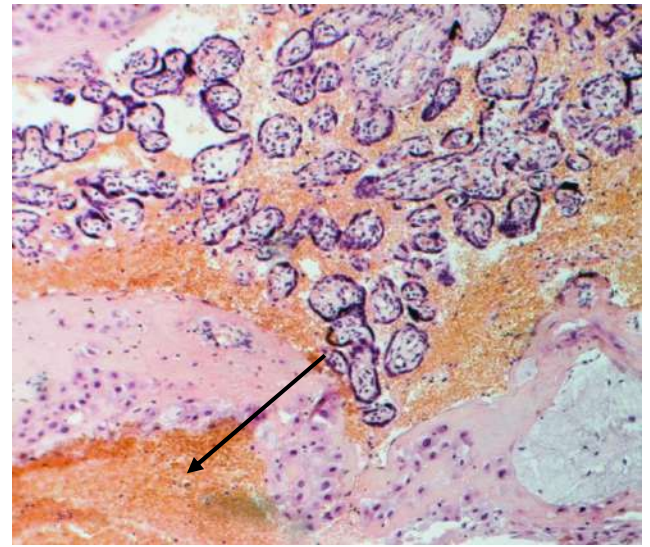


Рис.10.12. Плацента при ПР в 32 недели беременности. Острая краевая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x100.

Как при ПР в 22⁰-33⁶ недели, так и при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации диагностировано сочетание материнских и плодовых сосудистых нарушений в плаценте. Так, проявления фетальной мальперфузии в виде стеноза артерий и дилатации вен стволовых ворсин чаще определялись в плацентах при ПР в сроке 34⁰-36⁶ недель гестации ($p=0,03$).

Расстройства гемоциркуляции в плацентах при ПР сочетались с острыми и хроническими инфекционно-воспалительными процессами с развитием хориоамнионита, флебита пуповины, васкулита стволовых ворсин и виллузита терминальных отделов ворсинчатого дерева. В плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации в 3 раза чаще в отличие от ПР в сроке 34⁰-36⁶ недель выявлялся васкулит стволо-

вых ворсин, хориоамнионит и виллузит промежуточных и терминальных ворсин с нарушением дифференцировки сосудистого и стромального компонентов и поствоспалительной гиповаскуляризацией терминальных отделов ворсин (рис. 10.13, 10.14). Выявленные нарушения дифференцировки ворсин диагностированы в каждой третьей плаценте при ПР в 22⁰-33⁶ недели и лишь в единичных случаях при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации.

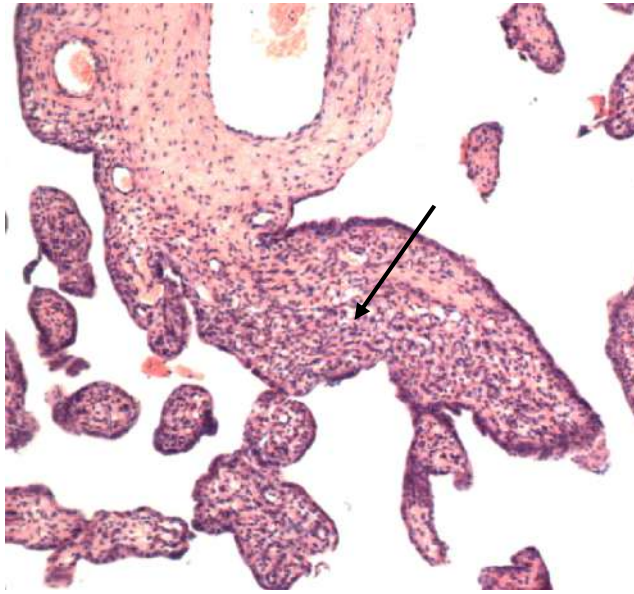


Рис.10.13. Плацента при ПР в 27 недель беременности. Хронический виллузит промежуточных и стволовых ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x100.

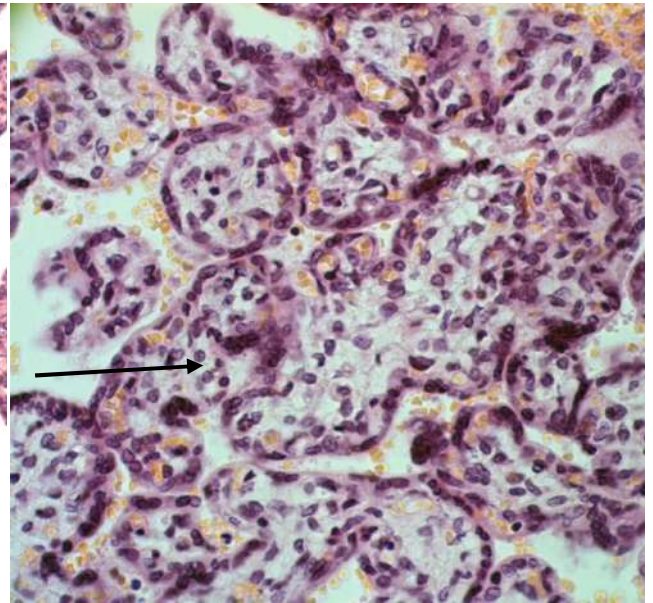


Рис.10.14. Плацента при ПР в 32 недели беременности. Поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ x 200.

С дисциркуляторными и иммуновоспалительными процессами в плаценте связан морфогенез дистрофических изменений эпителия ворсин с повышенным отложением фибрина, фибриноида и петрификатов в зонах некроза синцитиотрофобласта ворсин, в интерстиции базальной пластинки и в строме промежуточных и терминальных ворсин при ПР (рис. 10.15, 10.16). Плаценты анализируемых групп не различались по частоте и площади распространения дистрофических изменений.

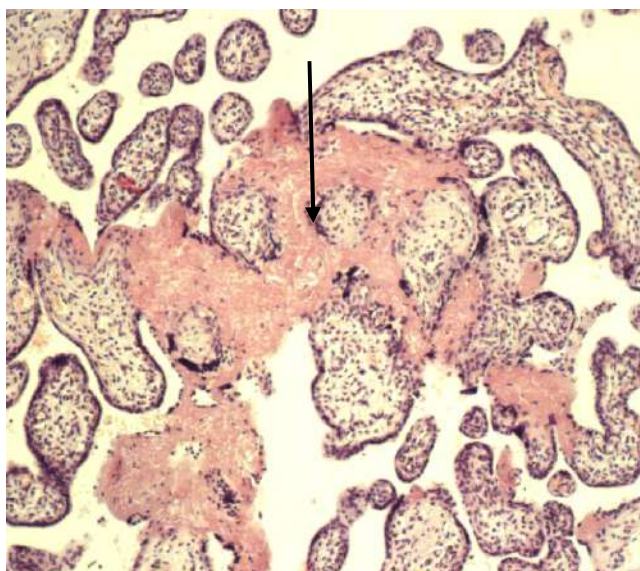


Рис.10.15. Плацента при ПР в 32 недели беременности. Отложения фибрина, фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х100.

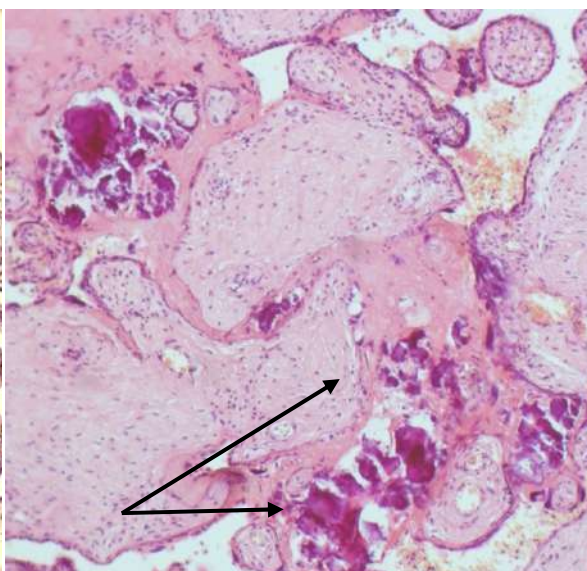


Рис.10.16. Плацента при ПР в 34 недели гестации. Отложения фибрина, фибриноида и солей кальция в зонах некроза эпителия ворсин с формированием афункциональных зон. Окраска гематоксилином и эозином, СМ х200.

Процессы адаптации и компенсации, индуцированные развитием патоморфологических изменений в плаценте, слабее выражены в группе ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. Гиперплазию терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран определяли лишь в единичных плацентах. В плацентах при ПР в 34⁰-36⁶ недель при сравнении с таковыми при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации чаще диагностирована гиперплазия капилляров терминальных ворсин ($p=0,03$) и синцитиальных узелков ($p=0,002$). Адаптационные процессы в виде полнокровия промежуточных и терминальных ворсин в одинаковой степени представлены как при ПР в 22⁰-33⁶ недели, так и при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации.

При сопоставлении патоморфологических изменений и компенсаторных процессов в плацентах при ПР на разных сроках диагностирована ХПН, компенсированный вариант которой выявлен в половине случаев при ПР в сроке 34⁰-36⁶ недель и лишь в 1/3 случаев при ПР в 22⁰-33⁶ недели беременности. Субкомпенсированная стадия ХПН в 56,5% случаев диагностирована в группе плацент, по-

лученных при ПР в 22⁰-33⁶ недели. Декомпенсированная стадия ХПН была выявлена в одном случае при ПР в 30 недель беременности. Более 10% составила частота острой плацентарной недостаточности, морфологическим субстратом которой явилась острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Таблица 10.2

Патоморфологические особенности последов у женщин с преждевременными родами в зависимости от срока гестации

Признак	УПР с исходом в ПР (в зависимости от срока гестации)		p
	ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ недели n=23	ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ недель n=14	
Форма плаценты			
округлая (%)	14 (60,87%)	12 (85,71%)	
овальная (%)	7 (30,44%)	1 (7,14%)	
неправильная (%)	3 (13,04%)	1 (7,14%)	
Плацента, окруженная ободком (%)	10 (43,48%)	8 (57,14%)	
Линейные размеры плацент:			
длина (см)	16,61±0,69	17,36±0,46	
ширина (см)	14,69±0,68	17,07±0,44	0,006
толщина (см)	1,27±0,08	1,25±0,14	
Масса плаценты (г)	305,30±24,67	424,21±22,96	0,001
Площадь плаценты (см ²)	210,39±22,83	240,14±12,90	
Гипоплазия плаценты (%)	10 (43,48%)	2 (14,29%)	0,033
1 ст. (%)	3 (13,04%)	1 (7,14%)	
2 ст. (%)	3 (13,04%)	1 (7,14%)	
3 ст. (%)	4 (17,40%)	0 (0%)	0,016
Прикрепление пуповины			
центральное (%)	2 (8,70%)	3 (21,43%)	
парацентральное (%)	17 (73,91%)	11 (78,57%)	
краевое (%)	4 (17,39%)	0 (0%)	0,016
оболочечное (%)	0 (0%)	0 (0%)	
Цвет пуповины:			
белесоватый (%)	16 (69,57%)	12 (85,71%)	
желтоватый (%)	6 (26,09%)	3 (21,43%)	
Извитость пуповины:			
неравномерная (%)	6 (26,09%)	4 (28,57%)	
слабая (%)	8 (34,78%)	5 (35,71%)	
умеренная (%)	9 (39,13%)	3 (21,43%)	
выраженная (%)	0 (0%)	2 (14,29%)	0,031
Варикозное расширение вены	10 (43,48%)	7 (50,00%)	

пуповины (%)			
Гипоплазия вартонова студня (%)	10 (43,48%)	8 (57,14%)	
Ложные узлы в пуповине (%)	6 (26,09%)	3 (21,43%)	
Размеры ложных узлов пуповины (см)	1,40±0,14	1,50±0,12	
Плодовая поверхность: тип ветвления сосудов			
магистральный (%)	5 (21,74%)	2 (14,29%)	
промежуточный (%)	13 (56,52%)	5 (35,71%)	
рассыпной (%)	5 (21,74%)	7 (50,00%)	
Материнская поверхность:			
мелкодольчатая (%)	2 (8,70%)	1 (7,14%)	
среднедольчатая (%)	16 (69,56%)	6 (42,86%)	
крупнодольчатая (%)	5 (21,74%)	7 (50,00%)	
Общепатологические процессы в плаценте			
Хронический геморрагический инфаркт (%)	2 (8,70%)	4 (28,57%)	
Ишемический инфаркт (%)	6 (26,09%)	6 (42,86%)	
ПОНРП (%)	10 (43,48%)	3 (21,43%)	
Апоплексия плаценты (%)	3 (13,04%)	0 (0%)	0,036
Стаз в межворсинчатом пространстве (%)	12 (52,17%)	10 (71,43%)	
Тромбоз межворсинчатого пространства (%)	2 (8,70%)	2 (14,29%)	
Незавершенная перестройка эндометриальных сегментов спиральных артерий (%)	10 (43,48%)	1 (7,14%)	0,019
Стеноз просвета артерий стволовых ворсин (%)	10 (43,48%)	7 (50,00%)	
Дилатация вен стволовых ворсин (%)	8 (34,78%)	10 (71,43%)	0,031
Отек стромы промежуточных ворсин (%)	14 (60,87%)	6 (42,86%)	
Базальный децидуит (%)	9 (39,13%)	5 (35,71%)	
Париетальный децидуит (%)	5 (21,74%)	0 (0%)	0,030
Виллузит промежуточных ворсин (%)	9 (39,13%)	3 (21,43%)	
Виллузит терминальных ворсин (%)	5 (21,74%)	1 (7,14%)	
Васкулит стволовых ворсин (%)	6 (26,09%)	1 (7,14%)	
Нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин (%)	8 (34,78%)	0 (0%)	0,013
Поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных ворсин (%)	11 (47,83%)	5 (35,71%)	
Поствоспалительная гипова-	8 (34,78%)	5 (35,71%)	

скуляризация терминальных ворсин (%)			
Внеплацентарный хориоамнионит (%)	9 (39,13%)	4 (28,57%)	
Восходящий плацентарный хорионит, субхориальный интервиллезит (%)	12 (52,17%)	4 (28,57%)	
Флебит пуповины (%)	5 (21,74%)	0 (0%)	0,030
Восходящий базальный децидуит (%)	3 (13,04%)	1 (7,14%)	
Отложения фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин (%)	21 (91,30%)	13 (92,86%)	
Отложения фибрина и фибриноида в базальной пластинке (%)	14 (60,87%)	6 (42,86%)	
Гиперплазия терминальных ворсин (%)	6 (26,09%)	7 (50,00%)	
Гиперплазия капилляров терминальных ворсин (%)	4 (17,39%)	7 (50,00%)	0,035
Гиперплазия синцитиальных узелков (%)	9 (39,13%)	11 (78,57%)	0,002
Гиперплазия синцитиокапиллярных мембран (%)	1 (4,35%)	3 (21,43%)	
Недоразвитие специализированных терминальных ворсин (%)	1 (4,35%)	3 (21,43%)	
Полнокровие промежуточных и терминальных ворсин (%)	16 (69,57%)	12 (85,71%)	
Петрификаты в эпителии, строме ворсин, в базальной пластинке (%)	9 (39,13%)	6 (42,86%)	
Хроническая плацентарная недостаточность: компенсированная (%)	6 (26,09%)	7 (50,00%)	
субкомпенсированная (%)	13 (56,52%)	5 (35,71%)	
декомпенсированная (%)	1 (4,35%)	0 (0%)	
Острая плацентарная недостаточность (%)	3 (13,04%)	1 (7,14%)	

p - достоверные отличия между группами УПР с исходом в ПР в 22⁰-33⁶ недели и 34⁰-36⁶ недель гестации

Таким образом, основными патоморфологическими изменениями, сформированными в плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации, являются хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудистого и стромального компо-

нентов ворсинчатого хориона и гиповаскуляризацией ворсин, а также повышенное отложение фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин на фоне минимальных процессов компенсации. Перечисленные структурные повреждения в сочетании с отдаленными последствиями несостоятельности эндометрия, обусловленного нарушениями рецепторного аппарата, приводят к развитию хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, провоцирующей развитие ПР в сроке в 22⁰-33⁶ недели гестации.

При ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации в плацентах диагностируются материнские и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии на фоне замедленной дифференцировки ворсин. Перечисленные выше патоморфологические изменения в плаценте следует рассматривать как плацентарные факторы ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности.

10.3. Иммуногистохимические особенности плацент женщин при беременности, осложнившейся угрозой преждевременных родов и закончившейся преждевременными родами и родами в срок

Проведено иммуногистохимическое исследование плацент у 20 женщин с неосложненным течением беременности и у 45 пациенток с УПР, в том числе у 15 – с исходом беременности в СР и у 30 – с исходом в ПР, из них у 15 женщин - в сроки 22⁰-33⁶ недели и у 15 - в 34⁰-36⁶ недель беременности (табл. 10.3).

Для оценки васкуляризации ворсинчатого хориона и компенсаторных возможностей плацент при УПР проанализированы особенности экспрессии VEGF-A в структурах ворсинчатого хориона и вневорсинчатого цитотрофобласта. Так, иммунопозитивные включения в плацентах основной группы, как и в группе контроля, выявлялись в синцитиотрофобласте (СТБ) промежуточных, терминальных и стволовых ворсин, в периферическом цитотрофобласте (ЦТБ) и клетках ЦТБ базальной пластинки, а также в эндотелии сосудов. Выраженные позитивные диаминобензидиновые включения (DAB) определялись в ЦТБ базальной пластинки и

характеризовались равномерным распределением в цитоплазме клетки. В ряде клеток преобладала субмембранная локализация данных DAB - позитивных включений. В 1/3 случаев иммунные комплексы в виде мелкозернистых субстанций визуализировались как в перинуклеарных, так и субмембранных зонах цитозоля клеток ЦТБ базальной пластинки (рис.10.17). Индекс экспрессии (ИЭ) VEGF-A в ЦТБ базальной пластинки был максимальным, в отличие от других вариантов локализации.

Умеренно выраженные DAB позитивные включения VEGF-A определялись в эндотелии артерий и вен ствольных ворсин I и II порядков. В большем количестве они выявлялись в эндотелии магистральных вен ствольных ворсин (рис.10.18). Минимальные, слабо выраженные включения VEGF-A отмечались в эндотелии сосудов ворсин промежуточного типа.

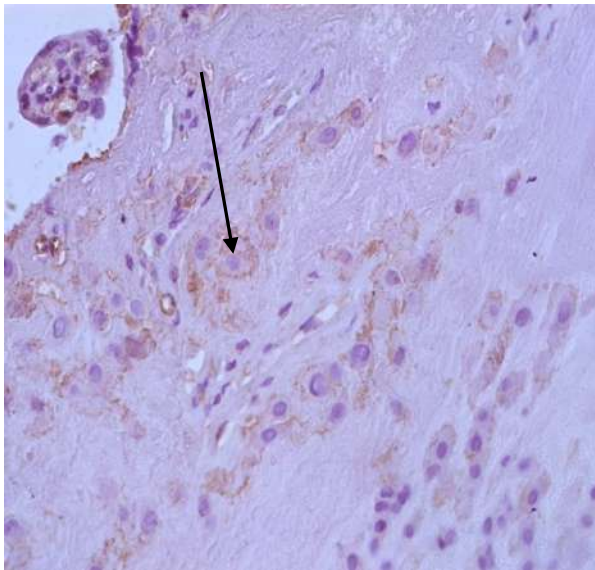


Рис.10.17. Плацента при неосложненном течении беременности в 38 недель гестации. Экспрессия VEGF-A в клетках ЦТБ базальной пластинки. ИГХ-исследование с антителами к VEGF-A. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x200.

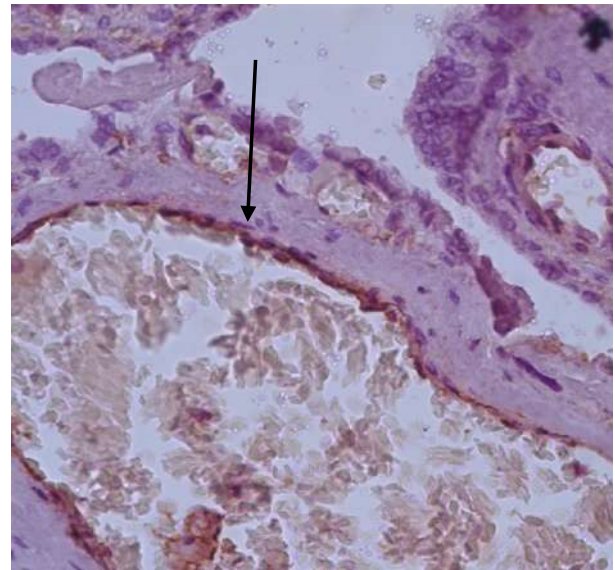


Рис.10.18. Плацента при неосложненном течении беременности в 38 недель гестации. Экспрессия VEGF-A в эндотелии артерий и вен ствольных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к VEGF-A. Окраска ядер гематоксилином Майера, СМ x200.

Топографическая локализация иммунопозитивных субстанций в плацентах при УПР не зависела от вариантов исхода беременности, но степень выраженно-

сти экспрессии VEGF-A имела определенные отличия. Так, в плацентах при УПР с исходом в своевременные роды ИЭ VEGF-A был в полтора раза ниже по сравнению с группой контроля.

Аналогичная динамика данного иммуногистохимического параметра имела место в плацентах при ПР: диагностировано трехкратное снижение индекса экспрессии VEGF-A в структурных компонентах плацент при ПР в 22⁰-33⁶ недели и полуторократное – при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации по сравнению с группой контроля (рис 10.19). При ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации ИЭ VEGF-A в плацентах был в 2 раза ниже аналогичного параметра как в группе плацент при ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности, так и при УПР с исходом в СР. При этом минимальное значение ИЭ VEGF-A отмечено в плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации (рис.10.20).

Экспрессия VEGF-A в эндотелии магистральных сосудов стволовых ворсин в плацентах при СР в исходе беременности, осложненной УПР, не отличалась от аналогичного параметра в группе контроля.

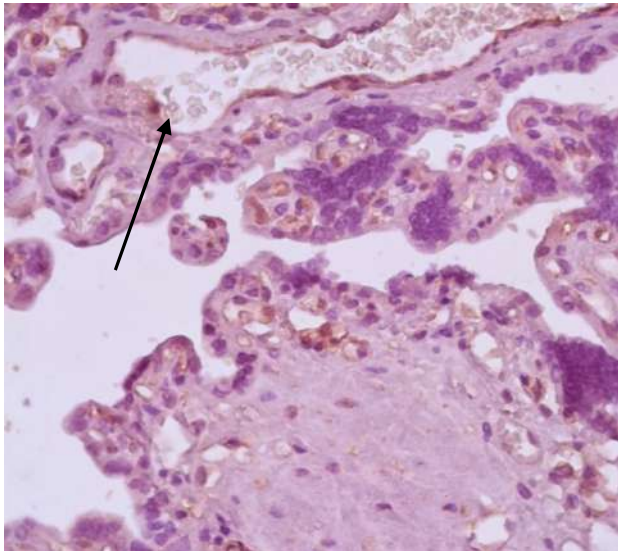


Рис.10.19. Плацента при ПР в 35 недель гестации. Снижение экспрессии VEGF-A в эндотелии магистральных артерий и вен стволовых ворсин. ИГХ-исследование с антителами к VEGF-A. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x200.

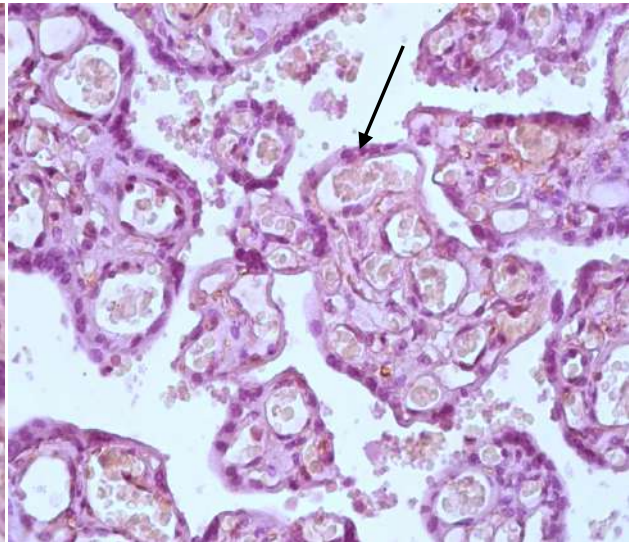


Рис.10.20. Плацента при ПР в 32 недель гестации. Отсутствие экспрессии VEGF-A в эпителии промежуточных и терминальных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к VEGF-A. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x200.

С целью оценки антитромбообразовательной функции эпителия ворсин были изучены особенности экспрессии и локализации аннексина V в структурах ворсинчатого хориона.

Экспрессия аннексина V в плацентах группы контроля выявлена в СТБ стволовых, промежуточных и терминальных ворсин (рис.10.21). Наряду с ворсинчатым хорионом, экспрессия аннексина V определялась в ЦТБ базальной пластинки. Минимальное количество DAB позитивных включений выявлено в эпителии стволовых ворсин. В пределах эпителиального покрова ворсин наиболее плотное расположение DAB-позитивных включений отмечено в субмембранных зонах СТБ промежуточных и терминальных ворсин. Топографическая локализация аннексина V в плацентах при УПР независимо от исхода беременности не отличалась от таковой в контрольной группе.

При сопоставлении ИЭ аннексина V в плацентах при различных исходах беременности, осложненной УПР, выявлены следующие особенности. Максимальная экспрессия аннексина V определялась в СТБ терминальных и промежуточных ворсин плацент при УПР с исходом в своевременные, минимальная - в плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. В СТБ плацент при ПР в 22⁰-33⁶ недели диагностировано двукратное снижение ИЭ аннексина V по сравнению с плацентами при УПР с исходом в своевременные и плацентами группы контроля (рис.10.22). Немногочисленные редко расположенные DAB позитивные включения аннексина V выявлялись в эпителии ворсинчатого хориона плацент при УПР с исходом в ПР и сопровождалась снижением индекса экспрессии аннексина V по сравнению с аналогичным параметром в группе контроля и группе плацент при УПР с исходом в СР.



Рис.10.21. Плацента при неосложненном течении беременности в 38 недель гестации. Экспрессия аннексина V в СТБ промежуточных и терминальных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к аннексину V. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x200.

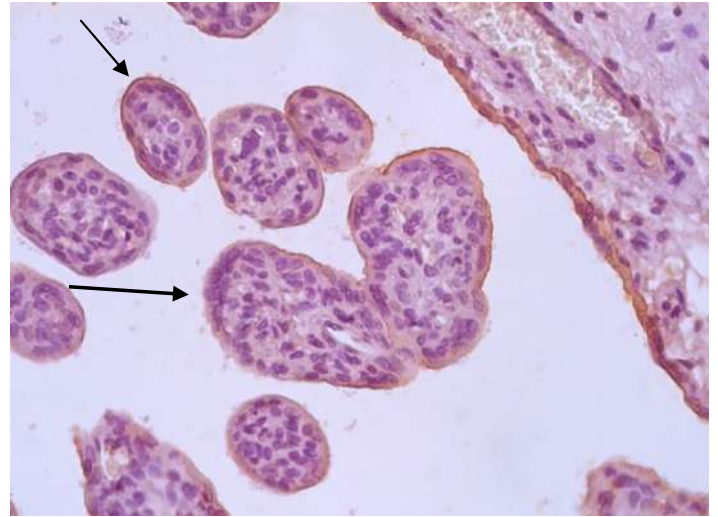


Рис.10.22. Плацента при ПР в 24 недели гестации. Минимальные иммунопозитивные включения в СТБ промежуточных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к аннексину V. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x200.

Для оценки роли эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в развитии нарушений плацентарной гемодинамики проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии eNOS в плацентах женщин при беременности, осложненной УПР.

Экспрессия eNOS выявлена в структурах ворсинчатого хориона, в периферическом ЦТБ и клетках ЦТБ базальной пластинки. При неосложненном течении беременности экспрессия eNOS определялась в эндотелии магистральных сосудов стволовых ворсин, в трофобластическом эпителии промежуточных и терминальных ворсин (рис.10.23; 10.24).

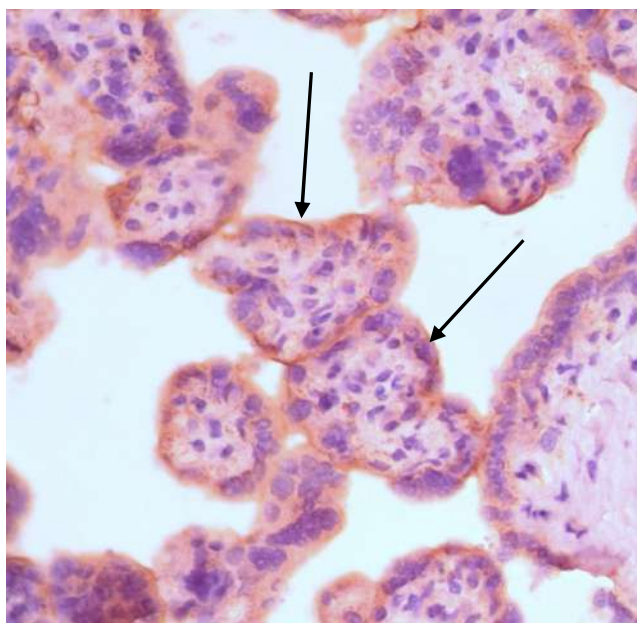


Рис.10.23. Плацента при неосложненном течении беременности в 38 недель гестации. Иммунопозитивные включения в СТБ промежуточных и терминальных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к eNOS. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ х200.

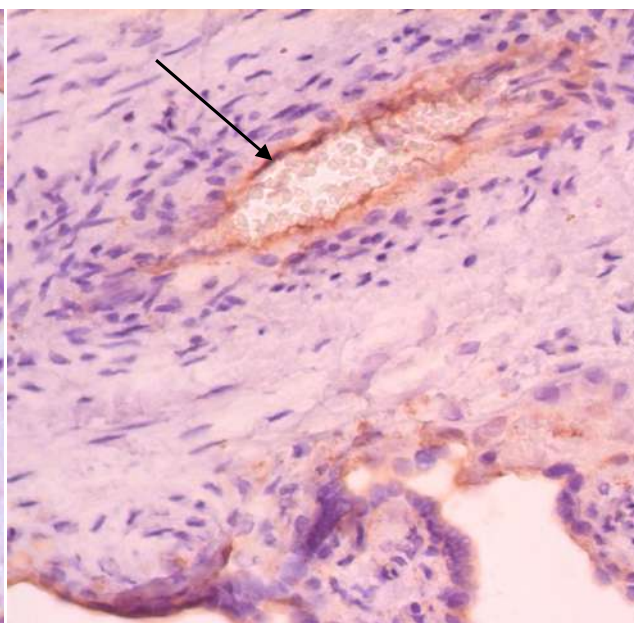


Рис.10.24. Плацента при неосложненном течении беременности в 39 недель гестации. Иммунопозитивные включения в эндотелии артерий ствольных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к eNOS. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ х400

В СТБ терминальных и промежуточных ворсин при неосложненном течении беременности отмечена субмембранная и перинуклеарная локализация DAB позитивных включений eNOS с максимальным индексом экспрессии данного фермента. Расположение eNOS в эндотелии сосудов отличалось неравномерностью распределения: наряду с «перегруженными» эндотелиоцитами, обнаруживались клетки с единичными DAB позитивными включениями.

В плацентах при УПР с исходом в СР экспрессия eNOS определялась как в структурах ворсинчатого хориона, так и в клеточном компоненте вневорсинчатого ЦТБ и в ЦТБ базальной пластинки. В плацентах данной группы выявлена умеренная экспрессия eNOS в эпителии промежуточных и терминальных ворсин с ИЭ в 1,8 раза ниже аналогичного параметра в группе контроля.

В плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации в 43% случаев выявлена сильная экспрессия eNOS в эпителии промежуточных и терминальных ворсин и компактное расположение DAB позитивных включений в СТБ ворсин и в клетках

Кашенко-Гофбауэра (рис.10.25). В большем проценте случаев (57%) ИЭ данного фермента был ниже аналогичного параметра в плацентах группы контроля и при УПР с исходом в СР.

При иммуногистохимическом исследовании плацент при ПР в 34⁰-36⁶ недель в 38% случаев выявлена умеренная, а в 62% случаев - слабая экспрессия eNOS со снижением ИЭ по сравнению с группой контроля и повышением данного параметра в отличие от группы плацент при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. При разной степени выраженности иммунной реакции неизменной оставалась локализация включений изучаемого фактора, характерная для плацент группы контроля, т.е. специфические включения eNOS определялись в эпителии промежуточных и терминальных ворсин (рис.10.26).

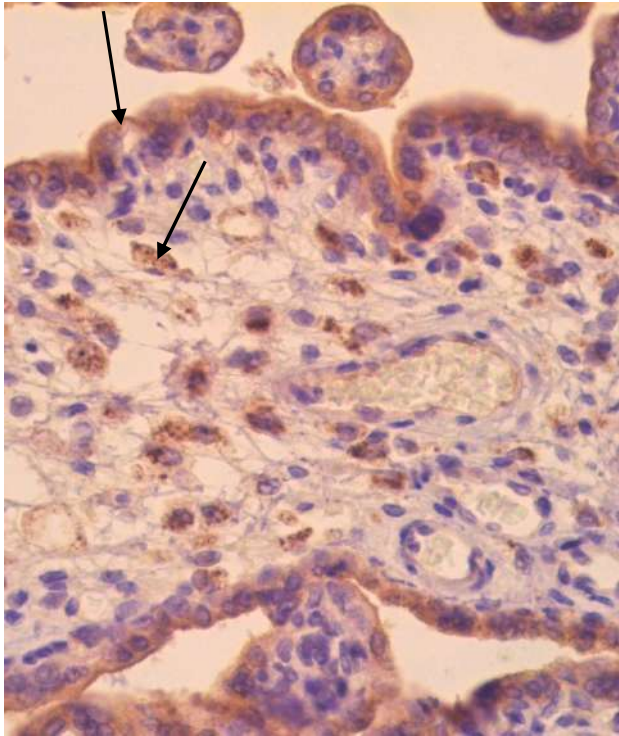


Рис.10.25. Плацента при ПР в 26 недель гестации. Иммунопозитивные включения в эпителии промежуточных, терминальных ворсин и в клетках Кашенко-Гофбауэра. ИГХ-исследование с антителами к eNOS. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x400

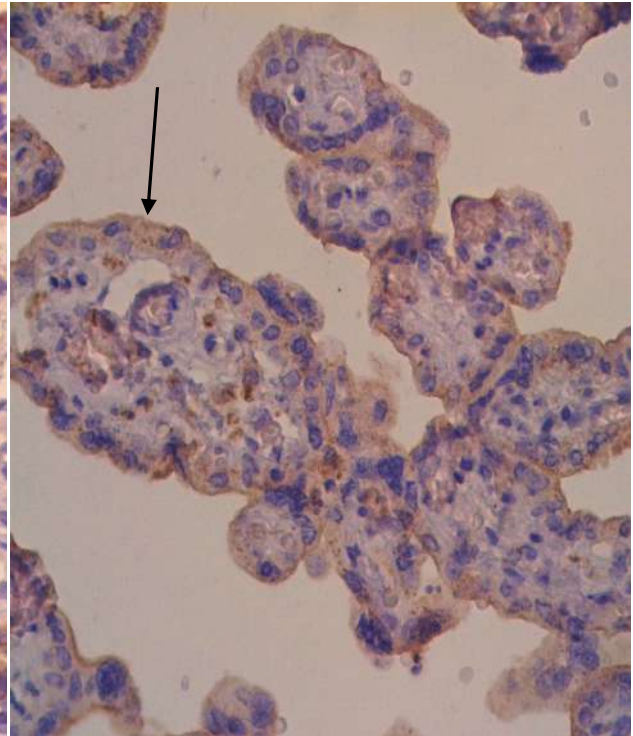


Рис.10.26. Плацента при ПР в 35 недель гестации. Немногочисленные иммунопозитивные включения в эпителии промежуточных и терминальных ворсин. ИГХ-исследование с антителами к eNOS. Окраска ядер гематоксилином Майера. СМ x400

Таблица 10.3

Индексы экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A), аннексина V и эндотелиальной NO-синтазы в синцитиотрофобласте плацент женщин с неосложненным течением беременности и угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности

Группы женщин	Индекс экспрессии VEGF, у.е. (Ме (Q25%–Q75%))	Индекс экспрессии аннексина V, у.е. (Ме (Q25%–Q75%))	Индекс экспрессии eNOS, у.е. (Ме (Q25%–Q75%))
Контрольная группа (n=20)	2,82 [2,75; 2,86]	2,81 [2,41; 3,14]	2,63 [2,42; 2,72]
Угрожающие ПР с исходом в СР (n=15)	1,80 [1,67; 1,92]	2,82 [2,57; 3,41]	1,44 [1,34; 1,55]
p ₁	0,001		0,001
Угрожающие ПР с исходом в ПР (n=30)	1,10 [0,84; 1,72]	2,11 [1,19; 2,63]	1,35 [1,25; 1,50]
p ₁	0,001	0,003	0,001
p ₂	0,005	0,002	
ПР в 22 ⁰ -33 ⁶ недели гестации (n=15)	0,89 [0,77; 1,03]	1,40 [1,01; 1,77]	1,29 [1,18; 1,36]
p ₁	0,001	0,001	0,001
p ₂	0,001	0,001	0,01
ПР в 34 ⁰ -36 ⁶ недель гестации (n=15)	1,77 [1,55; 1,99]	2,69 [2,48; 3,14]	1,53 [1,42; 1,56]
p ₁	0,001		0,001
p ₃	0,001	0,001	0,003

p₁ – достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

p₂ – достоверные отличия в сравнении с подгруппой УПР с исходом в СР;

p₃ – достоверные отличия в сравнении с подгруппой УПР с исходом в ПР в 22⁰-33⁶ недели.

Таким образом, на основании выявленных особенностей экспрессии VEGF, eNOS и аннексина V в плацентах при различных исходах беременности, осложненной УПР, определены иммуногистохимические маркеры нарушений плацентарной гемодинамики, играющей важную роль в морфогенезе плацентарной недостаточности, являющейся одной из основных причин развития преждевременных родов.

10.4. Особенности ультраструктурной перестройки в плацентах женщин при неосложненном течении беременности и при угрожающих преждевременных родах с исходом в преждевременные и своевременные роды

Проведен сравнительный анализ изменений на ультраструктурном уровне в плацентах 28 женщин при беременности, осложнившейся УПР (основная группа), из них 8 – с исходом в СР и 20 пациенток - с исходом в ПР, в том числе 10 - в 22⁰-33⁶ недели и 10 – в 34⁰-36⁶ недель гестации. Группу контроля составили 9 плацент женщин с неосложненным течением беременности и своевременными родами.

Анализ электронограмм плацент при неосложненном течении беременности, полученных с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, позволил выявить ультраструктурные изменения различных компонентов синцитиотрофобласта (СТБ), цитотрофобласта (ЦТБ), сформированных синцитиокапиллярных мембран (СКМ), капилляров и микроворсин.

СТБ при неосложненном течении беременности на всем протяжении равномерно покрыт микровиллями, варьируемыми по длине, форме, толщине и плотности расположения (рис.10.27). Отмечается очаговое истончение и умеренная вакуолизация СТБ ворсин (рис.10.28).

Изменения в СТБ при неосложненном течении беременности сочетаются с очаговой гиперплазией микроворсин, которая свидетельствует об увеличении площади обменных процессов между материнским и плодовым компонентами плаценты. Встречаются единичные микроворсинки с начальными проявлениями вакуолизации, что указывает на их физиологический регресс, сопровождающийся в последующем некрозом и отторжением некротического субстрата.

Микроворсинки в плацентах при УПР с исходом в СР отличаются очаговой компенсаторной гиперплазией, чередующейся с участками «оголения» апикальной поверхности СТБ за счет отторжения некротизированных и фрагментированных микроворсин в межворсинчатое пространство (рис.10.29).

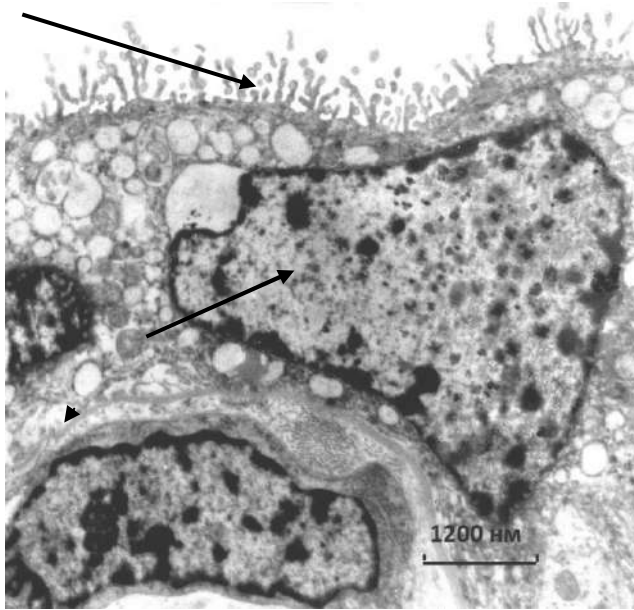


Рис.10.27. Плацента в 38 недель гестации при неосложненном течении беременности. Равномерное распределение микроворсинок на апикальной поверхности СТБ. Преобладание эухроматина в ядрах трофобласта. ТЭМ.

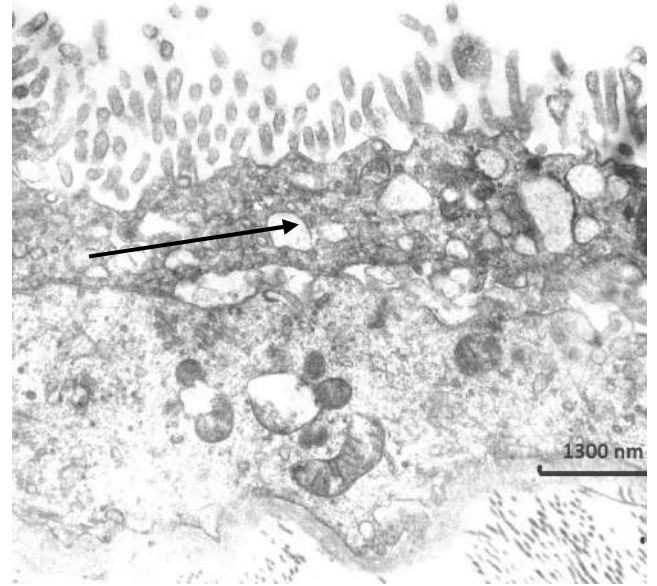


Рис.10.28. Плацента в 39 недель гестации при неосложненном течении беременности. Истончение и умеренная вакуолизация СТБ. ТЭМ.

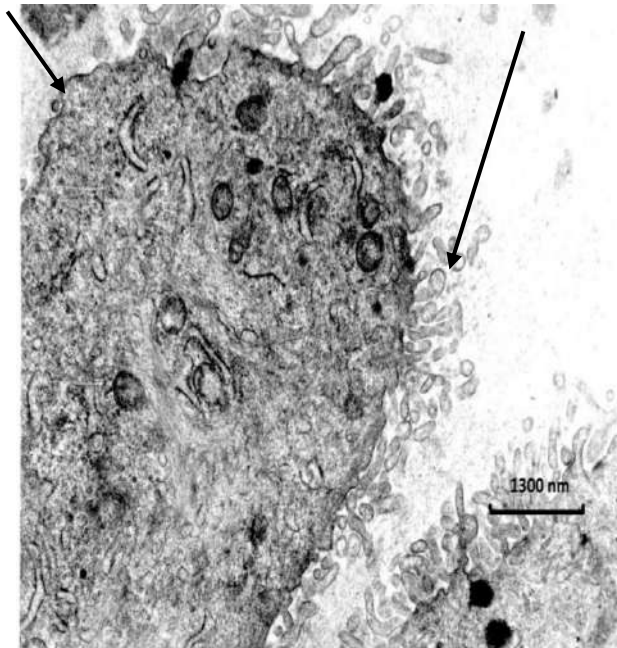


Рис.10.29. Плацента при УПР с исходом в СР в 38 недель беременности. Гиперплазия и полиморфизм микроворсин. ТЭМ.

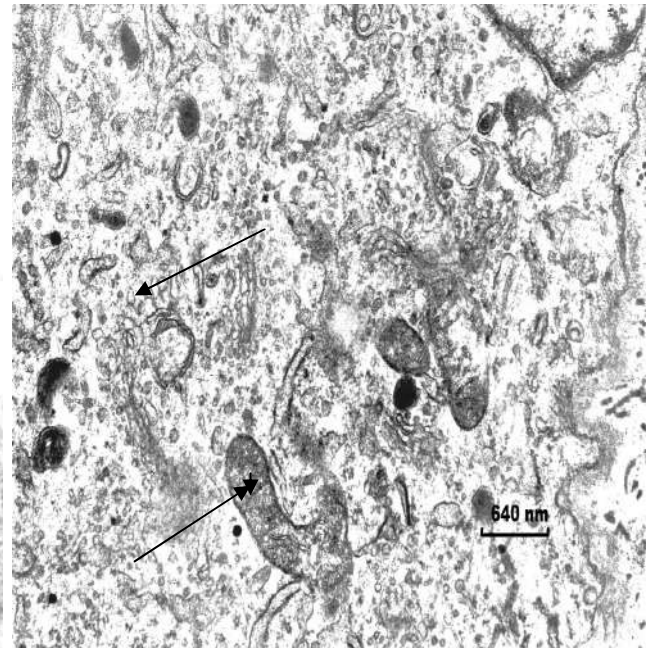


Рис.10.30. Плацента при УПР с исходом в СР в 40 недель беременности. Вариабельность формы и размеров митохондрий. Гиперплазия структур комплекса Гольджи ТЭМ.

СТБ плацент при неосложненном течении беременности характеризуется различной локализацией и количеством ядер. Встречаются инвагинаты синцития

с однослойными, параллельно расположенными на апикальной поверхности ядрами. Определяются и групповые скопления ядер. Несмотря на вариабельность размеров и формы ядер, в их групповых скоплениях преобладает эухроматин, подтверждающий высокую жизнеспособность и функциональную активность СТБ. В ядрах, расположенных параллельно апикальному краю синцития, определяется равномерное распределение хроматина с равным соотношением эу- и гетерохроматина. При этом гетерохроматин локализован как субмембранно, так и в центре ядер.

Нарушение соотношения хроматинов в сторону увеличения гетерохроматина, локализованного субмембранно в ядрах СТБ плацент при УПР с исходом в СР, свидетельствует о функциональном перенапряжении с исходом в истощение функциональных возможностей клеток.

В СТБ плацент контрольной группы среди расположенных в цитоплазме органелл следует отметить преобладание митохондрий. Вакуолизация ретикулума незначительная, определяется преимущественно в уплощенном синцитии. В синцитии с групповыми скоплениями ядер перинуклеарно располагаются увеличенные по объему немногочисленные вакуоли, содержащие в своих просветах хлопьевидный белковый субстрат

Цитоплазма СТБ плацент основной группы с исходом в СР находится в состоянии умеренной и равномерно распределенной вакуолизации. Среди многочисленных вакуолей визуализируются гиперплазированные митохондрии с очаговым просветлением матрикса, но сохраненными, параллельно ориентированными относительно друг друга тубулярными кристами. Расширяются и плотно упакованные цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума. Ультраструктурная перестройка в СТБ свидетельствует о повышении активности метаболических процессов (рис.10.30).

В ворсинах с сохранившимся двуслойным покрытием к СТБ в ряде зон прилежит ЦТБ. Клетки ЦТБ отличаются большим объемом цитоплазмы и разнообра-

зием органелл, а также преимущественно округло-овальными ядрами, в ряде клеток ядра неправильной формы за счет многочисленных инвагинатов нуклеолеммы. В ядрах преобладает эухроматин, среди которого встречаются некомпактные, ассиметрично расположенные ядрышки. Гетерохроматин в ядрах ЦТБ мелкоочаговый, приближающийся к дисперсному, расположен преимущественно субмембранно. При этом формирующиеся синцитиокапиллярные мембраны, несмотря на безъядерные зоны и истончение синцития, несовершенны в связи с их утолщением за счет прилежащего к синцитию ЦТБ.

При неосложненном течении беременности превалируют сформированные классические и активно функционирующие СКМ, включающие тонкий безъядерный синцитий, базальную мембрану трофобласта, содержащую основное вещество и единичные коллагеновые структуры, а также базальную мембрану капилляров, в ряде случаев с прилежащими эндотелиоцитами.

ЦТБ плацент как при неосложненном течении беременности, так и при УПР с исходом в СР по количеству и состоянию органелл не отличаются друг от друга. В цитоплазме клеток визуализируются в достаточном количестве полисомы, митохондрии, цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума и ядро.

При анализе ультраструктурных изменений эпителия ворсин в плацентах при ПР не зависимо от срока выявлены следующие особенности: максимальным изменениям подвержены микроворсинки синцития. По мере увеличения срока гестации микроворсинки уменьшаются количественно, изменяются их форма и размеры. Так при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации, наряду с мелкими несколько вытянутыми микроворсинами, встречаются септированные структуры и микроворсины с гомогенизированной цитоплазмой, что свидетельствует о начале некротических процессов и нарушении регенерации ультраструктур.

В диапазоне сроков ПР от 22⁰ до 34⁰ недель прогрессивно нарастают деструктивные изменения от очагового оголения апикальной поверхности синцития до то-

тального с последующим формированием в зонах алопций тромбов (рис.10.31, 10.32).

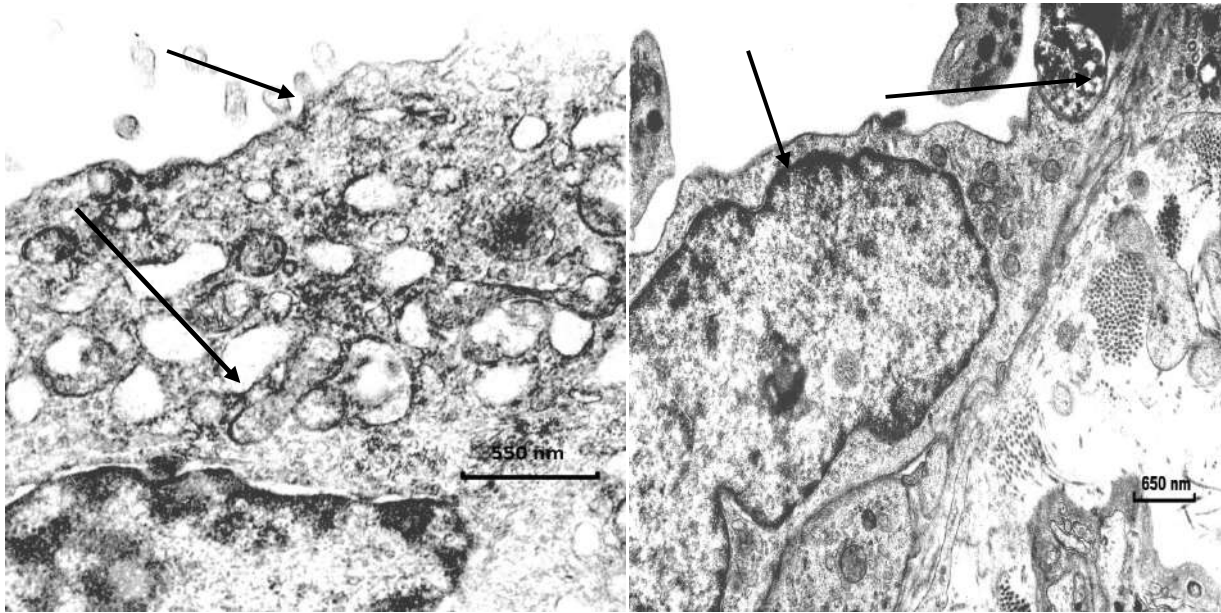


Рис.10.31. Плацента при УПР с исходом в ПР в 32 недели беременности. Субтотальная десквамация микроворсинок, вакуолизация СТБ. ТЭМ.

Рис.10.32. Плацента при УПР с исходом в ПР в 34 недели беременности. Тотальное оголение апикальной поверхности СТБ. Начальные этапы тромбообразования. ТЭМ.

Некротические массы, образующиеся при деструкции микроворсинок, расположены в межворсинчатом пространстве, формируют агрегаты, способствующие нарушениям межворсинчатого кровотока и метаболических процессов. Расстройства кровообращения в виде тромбозов межворсинчатого пространства, хронических инфарктов с нарушением метаболизма свойственны плацентам при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации. Среди нарушений кровообращения при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации значительно чаще диагностируется краевая прогрессирующая отслойка плаценты.

Ворсины хориона при УПР с исходом в ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации покрыты уплощенным СТБ, ядра которого в большем проценте случаев деформированы за счет многочисленных инвагинатов нуклеолеммы. Независимо от изолированного расположения или групповых скоплений ядра остаются вариabельными по форме. В ядрах синцития превалирует крупноглыбчатый, преимущественно

субмембранно расположенный гетерохроматин. Значительно меньше ядер с равным соотношением эу- и гетерохроматина. Микровилли ворсин при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации отличаются своей длиной и неравномерностью распределения, а ядра синцития, расположенные среди большого объема цитоплазмы, формированием групповых скоплений за счет их перемещения и достаточным скоплением органелл в синцитии.

В цитоплазме синцития при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации, наряду с частично сохранившимися очаговыми скоплениями митохондрий, преобладающими среди органелл являются расширенные и преобразованные в вакуоли цистерны ретикулума, которые полностью выполняют цитоплазму. Вакуоли при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации отличаются не только увеличенными размерами, но и плотностью их расположения с преобладающей локализацией либо перинуклеарно, либо в апикальных отделах (рис.10.33). Независимо от срока родов не установлено различий между количественно увеличенными лизосомами и сохранившимися, а в ряде случаев гиперплазированными рибосомами и полисомами. Нуклеолема СТБ при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации формирует более многочисленные инвагинаты, направленные в сторону увеличенного основного вещества в базальной мембране, содержащего большое количество коллагеновых волокон и фибрина.

Одной из особенностей ЦТБ при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации является его уплощение за счет уменьшения объема цитоплазмы и находящихся в ней органелл. Кроме этого для ЦТБ плацент при родах в 34⁰-36⁶ недель беременности характерна неправильно вытянутая форма ядер, эухроматизация и присутствие в нуклеоплазме компактных ядрышек. В отдельных клетках с сохранившимися крупными ядрами и инвагинатами нуклеолеммы среди ядерного материала встречаются фрагменты структур, напоминающие промежуточные филаменты. Наряду с вышеописанными изменениями ультраструктур в ЦТБ ворсин, визуализируются денуклеированные трофобластические клетки с очаговой деструкцией цитоплазмы и органелл. Клетки ЦТБ при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации прослеживаются

под СТБ на всем протяжении ворсин. В составе клеток ЦТБ, имеющих значительный объем цитоплазмы, среди органелл, находящихся на разных этапах формирования, визуализируются гиперплазированные митохондрии и крупные эухроматичные округлые ядра (рис.10.34).

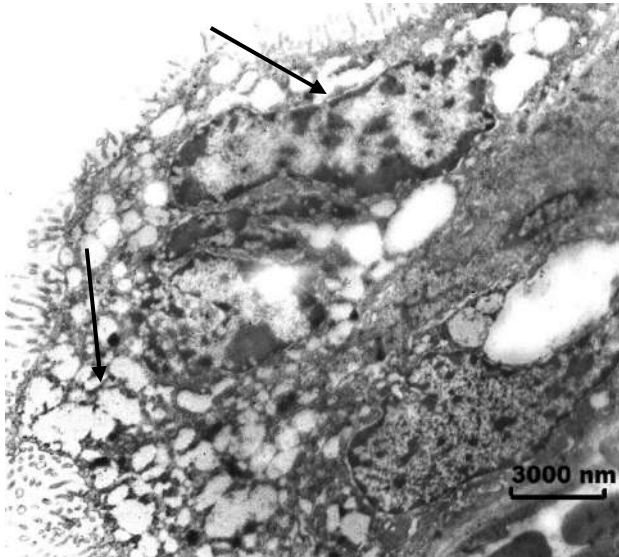


Рис.10.33. Плацента при УПР с исходом в ПР в 27 недель. Вакуолизация СТБ с перинуклеарной и апикальной локализацией вакуолей. Фрагментация ядер СТБ. Формирующаяся СКМ. ТЭМ.

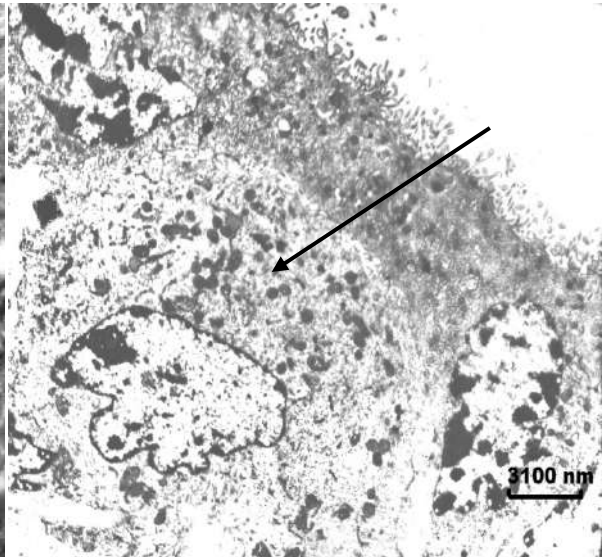


Рис.10.34. Плацента при УПР с исходом в ПР в 32 недели. Гиперплазия митохондрий и эухроматизация ядра в ЦТБ. ТЭМ.

Выявленные при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации СКМ находятся на промежуточных уровнях формирования. Сформированы либо многоклеточные структуры без включения в состав подлежащих капилляров, либо более совершенные двухклеточные мембраны, утолщенные за счет подлежащей соединительной ткани ворсин, т.е. СКМ незрелые с незавершенным формированием.

При ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации преобладают сформированные и формирующиеся СКМ с прилежащими к синцитию фрагментами частично сохранившегося ЦТБ и чрезвычайно редко несформированным СКМ. В частично сформированных СКМ в подлежащих капиллярах физиологические по форме эритроциты чередуются с аномальными. Красные элементы крови при этом формируют в капиллярах сладжи. Капилляры выстланы уплощенными эндотелиоцитами, состоящими из гетерохромных ядер или их фрагментов, немногочисленных органелл и

базальной мембраны, образующей многочисленные инвагинаты. Поры между эндотелием расширены (рис.10.35).

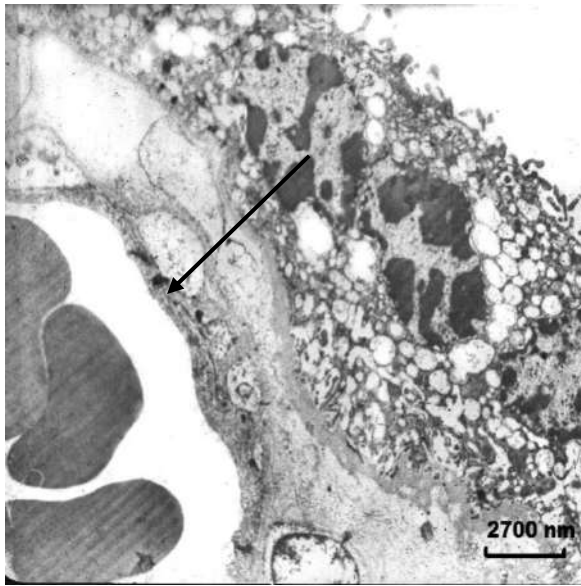


Рис.10.35. Плацента при УПР с исходом в ПР в 34 недели беременности. Фрагментация ядер СТБ с крупноочаговой субмембранной ориентацией гетерохроматина. Перинуклеарная вакуолизация СТБ. Сформированная СКМ. Стаз в капилляре. ТЭМ.

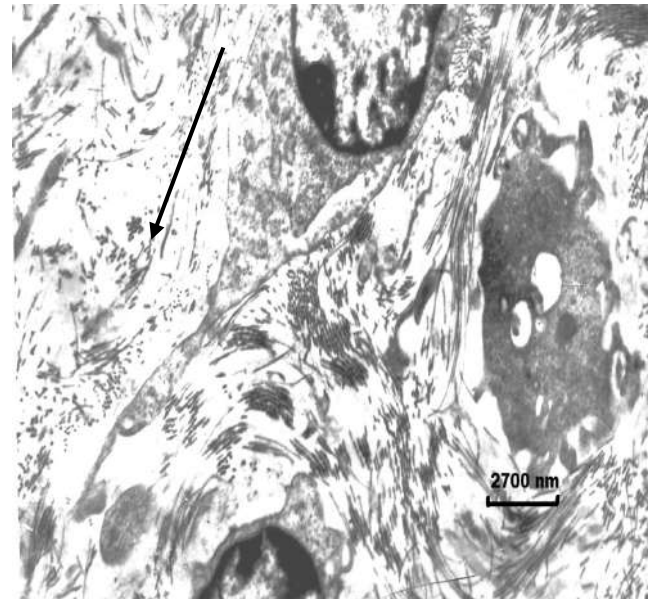


Рис.10.36. Плацента при УПР с исходом в ПР в 35 недель беременности. Атипичное коллагенообразование с хаотичным, неупорядоченным расположением фрагментированных волокон. ТЭМ.

В строме ворсин при УПР с исходом в ПР в 34⁰-36⁶ недель, наряду с промежуточными филаментами, локализуются фибробласты, активно продуцирующие коллагеновые волокна, которые отличаются хаотичным расположением, толщиной волокон и их неравномерным укорочением. Между многочисленными отростками фибробластов встречаются пучки компактно расположенных и упакованных волокон (рис.10.36).

Среди клеточного состава стромы, наряду с фибробластами, визуализируются активизированные фиброкласты, лизирующие коллагеновые волокна. Ядра клеток эухроматичны, а цитоплазма содержит лизосомы, фаголизосомы и липиды. Ядерные и цитоплазматические мембраны фиброкластов образуют многочисленные инвагинаты. Строма ворсин при ПР в 22⁰-33⁶ недели содержит как недифференцированные клетки, так и дифференцированные, такие как клетки Кащенко-Гофбауэра, фиброциты, макрофаги и перициты. Объем синтезируемых фиброци-

тами коллагеновых волокон существенно снижен, но более выражена фрагментарность волокон и их разнонаправленность.

Таким образом, незавершенное формирование синцитиокапиллярных мембран, умеренная вакуолизация синцитиотрофобласта, очаговый некроз и отторжение микроворсинок на фоне компенсаторной гиперплазии митохондрий, рибосом, структур комплекса Гольджи и микровиллей синцитиотрофобласта терминальных ворсин формируют структурную основу хронической компенсированной плацентарной недостаточности при УПР с исходом в своевременные роды.

Деформация ядер синцитиотрофобласта, преобладание и субмембранная локализация гетерохроматина, деструктивные изменения микровиллей с оголением апикальной поверхности синцития в сочетании с нарушением гемостаза и коллагенообразования подтверждают функционально-структурное истощение трофобласта с развитием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при УПР с исходом в ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации.

Септирование и гомогенизация микровиллей, субтотальная вакуолизация цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума и нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин являются основными ультраструктурными критериями хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при УПР с исходом в ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема преждевременных родов постоянно находится в центре внимания акушеров, гинекологов, неонатологов и педиатров. Это обусловлено тем, что в структуре перинатальной смертности и заболеваемости недоношенные новорожденные составляют до 85%, а в структуре неонатальной смертности - более 55%. Несмотря на существующий арсенал лекарственных средств, направленных на пролонгирование беременности, частота ПР в разных странах составляет от 5 до 18% [495, 497].

По данным ВОЗ, из 65 стран с надежными данными во всех, кроме трех, на протяжении последних 20 лет наблюдался рост показателей ПР [495].

Знание факторов риска тех или иных заболеваний является важным условием разработки профилактических стратегий на популяционном уровне и может обеспечить персонифицированный подход к профилактике и лечению у конкретного пациента [79].

Вместе с тем, в доступной нам литературе мы не встретили сведений о факторах риска угрожающих ПР. Это состояние предшествует начавшимся ПР [108] и является более управляемым. Поэтому знание ФР УПР может позволить осуществлять профилактику ПР, более точно решать вопросы маршрутизации беременных.

В соответствии с поставленной целью исследования было проведено продольное клинико-эпидемиологическое исследование, включающее 1417 беременных женщин Ивановской области в 2013-2018 гг. Беременным было проведено анкетирование на основании добровольного информированного согласия при постановке на учёт в женские консультации (ЖК № 1, 2, 3, 6, 7) в ранние сроки беременности, для чего была разработана специальная карта, включающая характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных условий, акушерско-гинекологический анамнез, оценку репродуктивного и соматического здоровья, медицинскую информированность.

Женщины, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: 261 женщина с развившейся угрозой ПР в течение настоящей беременности и 1156 женщин, беременность у которых протекала без УПР. В связи с клинико-эпидемиологическим характером исследования диагноз УПР устанавливался по данным выкопировки из медицинской документации женщин, госпитализированных в акушерские стационары с этим диагнозом. Диагноз УПР в акушерских стационарах устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями [107]. Был проведен анализ течения настоящей беременности, родов и послеродового периода.

Важную роль в качестве ФР УПР играет возраст будущих родителей. Негативное влияние возраста матери начинается только с 35 лет. Возраст отца становится ФР УПР уже с 30 лет, но его влияние несколько меньше, чем возраста матери.

Среди социальных и производственных факторов отрицательное влияние оказывают среднее образование женщины, физически тяжёлый труд, контакт с химическими веществами на производстве, повторный брак, вибрация на производстве (в условиях Ивановской области это, преимущественно, работа в швейном производстве). Негативное влияние оказывают избыточное употребление кондитерских изделий, недостаточное употребление свежих фруктов, неудовлетворительные бытовые условия.

Избранная нами методология исследования подразумевала оценочный подход к определению ряда факторов. Так, общее состояние здоровья беременной оценивали по его субъективной самооценке, особенности питания оценивали по частоте употребления в пищу некоторых продуктов, например, овощей и фруктов менее 3 раз в неделю, кондитерских изделий ежедневно. По нашему мнению, такой подход отвечает задачам исследования, так как врач акушер-гинеколог женской консультации при постановке беременной на учет не имеет возможности

проводить детальный анализ суточного рациона питания, а разработанная панель ФР предназначена именно для этого этапа.

Из числа клинико-анамнестических признаков факторами риска являются медицинский аборт, угрожающий аборт, генитальный эндометриоз, бесплодие, ПР в анамнезе, лейомиома матки, УПР в анамнезе, наступление беременности в результате ЭКО. Риск УПР выше у повторнобеременных по сравнению с первобеременными. Влияние паритета родов в нашем исследовании не установлено.

Риск УПР повышается при нарушениях соматического здоровья. К таким соматическим факторам относятся хронический гастрит и заболевания щитовидной железы в сочетании с низкой самооценкой своего здоровья.

Ряд ФР УПР дополнительно появляется во время настоящей беременности. Так, риск УПР повышается при ФПН, гипертензивных расстройствах, ЗРП и угрожающем аборте.

Проведенное нами исследование позволило оценить ФР УПР, начиная с ранних сроков беременности.

Выявлено всего 27 ФР УПР. Наиболее значимые из них: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, УПР в анамнезе, лейомиома матки, угрожающий аборт при настоящей беременности, ПР в анамнезе, ЗРП и гипертензивные расстройства при настоящей беременности, бесплодие в анамнезе, вибрация на производстве.

Для УПР фактором высокого риска является бесплодие в анамнезе, что соответствует точке зрения экспертов ВОЗ, которые рассматривают предшествующее бесплодие как одну из причин роста частоты ПР в мире [495].

Отдельного внимания заслуживает возраст отца. Данный вопрос требует специального углубленного исследования, но можно предполагать, что это может быть связано с возраст-зависимым снижением продукции гликоделина в мужской репродуктивной системе, ассоциированным с невынашиванием беременности

[101], а также с накопленной заболеваемостью, в том числе органов мочеполовой системы.

Для УПР дополнительными ФР являются: повторный брак, контакт с химическими веществами на производстве, физически тяжелый труд, недостаточное употребление свежих фруктов, избыточное употребление кондитерских изделий, неудовлетворительные бытовые условия, генитальный эндометриоз, угрожающий аборт в анамнезе, заболевания щитовидной железы, хронический гастрит, низкая самооценка своего здоровья, гипертензивные расстройства при данной беременности.

Среди выявленных ФР УПР присутствуют факторы, которые начинают действовать только в течение настоящей беременности (угрожающий аборт, ЗРП и гипертензивные расстройства при настоящей беременности). В связи с этим, данные факторы были исключены из перечня при разработке способа прогнозирования УПР, начиная с ранних сроков беременности. К списку факторов были добавлены факторы, характеризующиеся меньшим значением ОШ (заболевания щитовидной железы, генитальный эндометриоз и угрожающий аборт в анамнезе).

На основании полученных данных разработана прогностическая модель УПР, в основе которой лежит вычисление индивидуальных сумм баллов путем сложения ОШ для факторов, имеющих у каждой беременной. В модель включены следующие факторы риска: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, УПР в анамнезе, лейомиома матки, ПР в анамнезе, бесплодие в анамнезе, вибрация на производстве, заболевания щитовидной железы, генитальный эндометриоз, угрожающий аборт в анамнезе. Модель позволяет прогнозировать УПР, начиная с ранних сроков беременности.

Полученные данные могут быть использованы в программах прегравидарной подготовки, указывая на необходимость нормализации функции щитовидной железы, а также стойкой ремиссии хронического гастрита. Вероятно, коррекция функции щитовидной железы особенно актуальна в регионах, эндемичных по де-

фициту йода, к которым относится Ивановская область [139]. Начиная с ранних сроков беременности, необходима коррекция рациона питания, заключающаяся в увеличении потребления свежих фруктов и ограничении легкоусвояемых углеводов, что соответствует рекомендациям и других авторов [3].

Таким образом, данные о ФР УПР могут быть включены в информационные системы мониторинга беременных женщин в целях формирования групп риска и раннего принятия решения о группе акушерского стационара, в который должна быть госпитализирована беременная для родоразрешения.

На сегодняшний день факторы риска ПР подробно описаны в многочисленных клинических рекомендациях и руководствах, в том числе, и российских. Так, в клинических рекомендациях «Преждевременные роды» 2014 года в перечень было включено 23 фактора риска [107]. В действующих клинических рекомендациях в качестве ФР ПР указаны: «индуцированные ПР в анамнезе у пациентки, аборт в анамнезе у пациентки, ПР у матери пациентки, поздний репродуктивный возраст пациентки, патология шейки матки у пациентки, аномалии развития матки у пациентки, синдром внезапной детской смерти ранее рожденных детей у пациентки, данная беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), многоплодие в данной беременности, кровотечения на ранних сроках данной беременности, мочеполовые инфекции» [108]. Клиническое руководство клиники МАУО содержит информацию о 12 факторах [52], на информационном ресурсе Medscape их 7 [44], на сайте национального института здоровья США - 27 [134].

Определение факторов риска является весьма изучаемой проблемой. Так, в базе данных PubMed на начало 2021 года содержится более 8 тысяч статей, в которых упоминаются факторы риска ПР. Причем большое число статей опубликовано в последние 5 лет. Следует отметить, что многие исследования характеризуются несовершенным дизайном. Например, случай-контроль [414] или «популяционное когортное исследование» на 127 женщинах [410]. Определенные сомне-

ния вызывают работы, посвященные изучению ФР ПР на основании ретроспективного анализа клинико-анамнестических данных у беременных с ПР по сравнению с группой сравнения, которая формируется, как правило, путем исключения основных видов акушерской патологии, например, преэклампсии, тяжелой экстрагенитальной патологии и др. Как правило, в таких исследованиях выделяются ФР ПР, характерные для II или III триместров беременности, что исключает возможность раннего прогнозирования ПР [33].

Большой интерес представляют исследования, в которых ФР ПР определяются по данным национальных регистров беременных и родильниц. Так, опубликованы результаты исследования, основанного на Регистре рождений в Грузии (GBR) 2018 года с зарегистрированными 50468 случаями родов [336]. Подобное исследование опубликовано по материалам анализа Национальной системы статистики естественного движения населения США [348]. Вместе с тем, следует отметить, что такие исследования обладают существенными ограничениями в связи с относительно малым числом регистрируемых параметров.

Следует отметить, что как правило, в рекомендациях и руководствах приводятся факторы риска всех видов ПР. Это означает, что часть этих факторов связана с другими видами патологии беременности (например, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсией и др.). Исследования, посвященные изучению факторов риска спонтанных ПР, крайне малочисленны.

Вместе с тем, продолжение исследования факторов риска ПР является актуальной научной задачей, поскольку факторы риска могут варьировать в зависимости от социально-экономических и климато-географических условий, этнических и генетических особенностей [48, 95, 125, 413], изменения инфекционного пейзажа, доступности специализированной медицинской помощи и др.

Ярким примером изменчивости ФР ПР стало распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая с 2020 года стала новым ФР ПР [208, 349, 427, 437].

С целью определения ФР СПР в современных условиях было проведено продольное клинико-эпидемиологическое исследование у беременных женщин Ивановской области в 2013-2018 гг. Были прослежены исходы беременности и выделена группа женщин со СПР (основная группа; n=73). Группу сравнения составили 1344 женщины.

Установлено, что важную роль в качестве фактора риска СПР играет возраст будущих родителей. Возраст беременных, у которых развились СПР, чаще превышал 25 лет. Определена значимость возраста отца в качестве фактора риска СПР с 30 лет. Таким образом, в современных условиях зарегистрировано снижение порогового значения возраста матери в отличие от ранее проведенных исследований и приведенных в клинических рекомендациях [107]. Ассоциация повышения риска ПР с возрастом отца не описана в клинических рекомендациях [107, 108], а в некоторых зарубежных исследованиях эта взаимосвязь была установлена [361].

Установлены некоторые социальные и производственные факторы, которые повышают риск СПР. Подтверждена роль табакокурения как фактора риска ПР [107, 276, 447, 457]. Заслуживает внимание тот факт, что прекращение курения перед беременностью не снижает риск ПР [348].

Установлено негативное влияние более низкого образовательного уровня матери (среднее образование). Женщины основной группы чаще имели среднее образование. В ряде работ также было показано повышение риска СПР при более низком образовании матери [361, 381].

Влияние неблагоприятных производственных факторов на исход беременности неоднократно отмечалось в различных исследованиях, но представленные данные крайне противоречивы. Вероятно, это обусловлено тем, что разные стра-

ны и регионы существенно различаются по степени антропогенной нагрузки и экологической ситуации. Так, в условиях Ивановской области основным производственным фактором риска СПР стала вибрация на рабочем месте, так как это основной неблагоприятный фактор текстильного и швейного производства.

Среди клинико-anamнестических факторов риска СПР медицинские аборт в анамнезе у беременных основной группы регистрировались чаще по сравнению женщинами группы сравнения. Вагинит в анамнезе у женщин с СПР встречался в 1,8 раза чаще по сравнению с женщинами, родившими в срок доношенной беременности. Частота угрожающих ПР в анамнезе у женщин основной группы превышала в 2,6 раза этот показатель в группе сравнения. Такая же закономерность наблюдалась в анамнезе и по частоте произошедших ПР. Беременность в результате ЭКО увеличивала риск СПР в 6 раз. Общеизвестен факт увеличения риска недонашивания беременности после ЭКО [166, 194, 384].

Одним из наиболее значимым фактором риска СПР является лейомиома матки. Это заболевание не упоминается в клинических рекомендациях, но его роль показана некоторыми авторами [31, 57, 373], причем увеличение риска недонашивания беременности сохраняется даже после миомэктомии [339].

Определенную значимость в качестве фактора риска ПР продемонстрировало отсутствие контрацепции до беременности. По мнению некоторых авторов [309] применение КОК до беременности, напротив, ассоциировано с увеличением риска ПР.

Важное значение имеет учёт информации о том, что беременная сама родилась недоношенной. Роль этого фактора подтверждается отдельными публикациями [428].

При анализе течения настоящей беременности установлено, что ряд ее осложнений являются факторами риска СПР. К ним относятся внутриутробная гипоксия и задержка роста плода. Наиболее значимыми факторами риска СПР являются: многоплодная беременность и предшествующий эпизод угрожающих ПР.

По сроку произошедших СПР женщины распределились следующим образом: 22⁰-33⁶ недели – 20 (27,4%), 34⁰-36⁶ недель – 53 (72,6%).

Таким образом, нами была проведена оценка факторов риска на основании продольного исследования беременных женщин Ивановской области, начиная с ранних сроков гестации, и выявлено 18 факторов риска СПР.

В нашем исследовании ряд известных факторов риска ПР, указанные в клинических рекомендациях [107], были подтверждены. Например, такие, как индуцированная беременность, ПР в анамнезе, курение.

Ряд выявленных факторов в современных условиях выглядят несколько иначе. Например, фактором риска СПР является возраст женщины, начиная с 25 лет, что может быть обусловлено ухудшением состояния здоровья женщин молодого репродуктивного возраста.

Часть факторов, описанных в литературе, не нашла подтверждения в нашем исследовании. Например, низкий социально-экономический уровень жизни [198], стрессовые ситуации [455], употребление алкоголя [224].

Вместе с тем, выявлены новые факторы, повышающие риск СПР: среднее образование женщины, неиспользование контрацепции до беременности, лейомиома матки и рождение будущей матери недоношенной.

При проведении ранжирования выявленных ФР СПР определены наиболее значимые из них: многоплодная беременность, УПР и ЗРП при настоящей беременности, беременность в результате ЭКО, лейомиома матки, ПР в анамнезе, внутриутробная гипоксия при настоящей беременности, УПР в анамнезе, среднее образование женщины, вибрация на производстве.

Среди выявленных ФР СПР присутствуют факторы, которые начинают действовать только в течение настоящей беременности (УПР, ЗРП и внутриутробная гипоксия). В связи с этим, данные факторы были исключены из перечня при разработке способа прогнозирования УПР, начиная с ранних сроков беременности. К списку факторов были добавлены факторы, характеризующиеся меньшим значе-

нием ОШ (рождение беременной недоношенной, табакокурение, медицинские аборт в анамнезе).

На основании полученных данных разработана прогностическая модель СПР, в основе которой лежит вычисление индивидуальных сумм баллов путем сложения ОШ для факторов, имеющих у каждой беременной.

В модель включены следующие факторы риска: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, лейомиома матки, ПР в анамнезе, УПР в анамнезе, среднее образование женщины, вибрация на производстве, рождение беременной женщины недоношенной, табакокурение, медицинские аборт в анамнезе. Модель позволяет прогнозировать СПР с чувствительностью 67,1% и специфичностью 80,5%.

Для практического использования прогностической модели СПР разработана программа для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель».

В литературе описана шкала оценки риска СПР [34]. Предложенная шкала уступает по своим параметрам разработанной нами прогностической модели: прогноз возможен только начиная со II триместра беременности, требует проведение микробиологических исследований, обладает более низкой чувствительностью и специфичностью.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости непрерывного мониторинга факторов риска ПР, в том числе с использованием мониторинговых программ. Примером такой программы является «Мониторинг здоровья и качества медицинского обеспечения беременных и женщин, завершивших беременность» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010614816 от 23.07.2010). Непрерывная актуализация факторов риска является основой для разработки программ прегравидарной подготовки путем устранения корригируемых факторов. Показано, что факторы риска, существующие до бере-

менности, почти в 5 раз являются более значимыми, чем патология беременности [132].

Результаты полученных исследований могут быть использованы для разработки региональных профилактических программ для женщин, направленных на улучшение показателей репродуктивного здоровья.

Для решения клинических задач было обследовано 627 беременных женщин в сроках гестации от 22⁰ до 36⁶ недель, разделенные на 2 группы: 242 женщины с физиологически протекающей беременностью, которая закончилась своевременными родами (контрольная группа) и 385 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский стационар ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (основная группа).

Все пациентки с угрожающими ПР получали токолитическую терапию препаратом группы селективных β_2 -адреномиметиков - гексопреналина сульфатом (гинипрал), а при поступлении в сроке 24⁰ - 33⁶ недели гестации получали курс кортикостероидов (дексаметазон или бетаметазон в дозе 24 мг) с целью профилактики РДС недоношенного новорожденного.

У всех пациенток проанализированы исходы беременности и состояние здоровья детей в течение раннего неонатального периода.

При анализе анамнестических данных выявлено, что для женщин с УПР характерна более высокая частота некоторых инфекционно-воспалительных заболеваний в детском возрасте: хронический синусит и хронический пиелонефрит, частые ОРВИ, что соответствует данным литературы [158]. В репродуктивном возрасте у беременных с УПР также более часто встречались хронические воспалительные заболевания (хронический пиелонефрит, хронический цистит, хронический фарингит, хронический тонзиллит), анемия и аллергические заболевания. Сходные результаты были получены и другими авторами [30, 158]. В литературе представлены данные о связи УПР с наличием хронического пиелонефрита [12, 89, 138, 146].

Каждая четвертая беременная основной группы имела избыточную массу тела, а 5,7% - ожирение, что значительно превышает показатели контрольной группы. Сходные данные получены и другими авторами [30, 83, 122, 162, 163, 224, 319, 362, 402, 426].

Необходимо отметить, что увеличенной частоты встречаемости пациенток с дефицитом массы тела при УПР нами не выявлено. Вероятно, это явление, неоднократно описанное в литературе [17, 224], более характерно для стран с низким уровнем жизни.

Женщины основной группы имели особенности семейного статуса: в 3,7 раза чаще были не замужем, в 2,1 раза чаще состояли в повторном браке и 2,9 раза в незарегистрированном. Следует отметить, что у беременных с УПР, находящихся в незарегистрированном браке, в 3,2 раза чаще наблюдался неблагоприятный исход беременности. Для женщин основной группы было характерно более раннее начало половой жизни (в среднем на 1 год) и наступление первой беременности в более молодом возрасте (в среднем ранее на 2,8 года). Эти женщины характеризовались более частым отказом от методов контрацепции. Аналогичная закономерность установлена нами и по результатам клинико-эпидемиологического исследования. Данный факт может быть интерпретирован как следствие более низкой медицинской информированности, а отказ от барьерных методов контрацепции - как фактор повышенного риска инфекций, передаваемых половым путем.

При анализе менструальной функции выявлено, что у беременных с УПР отсутствовали значимые нарушения по сравнению с контрольной группой. Однако, по данным ряда авторов нарушение менструальной функции является ФР ПР [103]. Женщины основной группы в 69,9% случаев были повторнобеременными и в 49,4% повторнородящими, что существенно чаще, чем в контрольной группе. Эта закономерность подтверждается и другими авторами [10, 83]. По данным других авторов УПР чаще встречаются у первородящих женщин [75]. Вероятно, эти

различия могут быть связаны с различными подходами формирования групп пациенток.

У повторнородящих женщин основной группы в анамнезе в 8,2 раза чаще были ПР. У повторнобеременных с УПР в 1,5 раза чаще в анамнезе был медицинский аборт, у 14,9% - неразвивающаяся беременность. Сходные результаты представлены в литературе [103].

По данным литературы, наряду с фактором повторных родов большое значение имеет интервал между родами [262].

Анализ гинекологического анамнеза показал, что каждая третья женщина основной группы перенесла сальпингоофорит. Частота встречаемости эндометрита у обследованных женщин не отличалась. Однако, следует отметить, что только женщины основной группы указывали на возникновение воспалительных заболеваний матки и придатков после перенесенного медицинского аборта. Беременные основной группы в 1,8 раза чаще имели в анамнезе вагинит. Ряд авторов также указывают на воспалительные заболевания органов малого таза и цервиковагинальную инфекцию как ФР ПР [10, 75, 103, 153, 328, 474].

Средний срок постановки на учет по поводу данной беременности не отличался в группах обследованных женщин и был меньше 12 недель. Однако, у женщин с УПР в 4,4 раза чаще отмечается поздняя постановка на учет, что является следствием низкой медицинской информированности и активности.

В течение данной беременности у пациенток основной группы в 7,2 раза чаще отмечалась угроза прерывания во II-ом триместре по сравнению с контрольной группой, что соответствует данным литературы [153, 158].

У женщин основной группы во время беременности чаще выявлялись следующие патологические состояния: анемия, гестационный пиелонефрит или обострение хронического, бессимптомная бактериурия, ОРВИ в III-ем триместре, частичная непрогрессирующая отслойка плаценты. Вышеперечисленные ослож-

нения беременности являются характерными для женщин с УПР и ПР и неоднократно описаны в литературе [12, 16, 30, 89, 143, 146, 158, 274, 278, 344, 446, 465].

У беременных с УПР по УЗИ чаще выявлялись в 1,6 раза признаки ФПН, в 2,1 раза задержка роста плода, в 3,3 раза маловодие, что соответствует данным других авторов [74, 83, 153].

Анализ результатов 1-го биохимического и ультразвукового скрининговых обследований не выявил различий между группами. По данным некоторых авторов снижение уровня ХГЧ ассоциируется с повышением риска ПР [113, 115, 378].

Согласно приказу Минздрава России от 20 октября 2020г., №1130н при сроках беременности 11-14 и 19-21 неделя беременным женщинам проводится оценка антенатального развития плода с целью выявления таких нарушений, как задержка роста плода, риск преждевременных родов, риск преэклампсии, хромосомные аномалии и пороки развития плода. При сроке беременности 11-14 недель беременная женщина направляется для проведения ультразвукового исследования (диагностики нарушений развития плода) и забора образцов крови для определения материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (β ХГЧ) [77].

По нашим данным второе ультразвуковое скрининговое обследование показало наличие патологии у женщин с УПР: чаще в 2,5 раза гипертонус матки, в 1,5 раза - низкая плацентация, в 6,9 раз – ЗРП. Только у беременных основной группы было обнаружено: отслойка плаценты, уменьшение толщины плаценты, маловодие, характерные для данной патологии [74, 149].

При проведении дополнительного биохимического обследования во II триместре с целью определения функционального состояния плаценты только у женщин основной группы обнаружено повышение уровня ХГЧ. В литературе имеются сообщения о предиктивном значении повышения концентрации ХГЧ [439], особенно в сочетании с определенными полиморфизмами гена Toll-like re-

septor-4 (TLR4) [444]. Другие авторы не обнаружили связь между уровнем ХГЧ и риском ПР [201].

При проведении дополнительного ультразвукового исследования в третьем триместре беременности у женщин основной группы чаще выявляются следующие патологические признаки: в 18,6 раз гипертонус матки, в 4,2 раза – расширение МВП, в 1,8 раз – увеличение толщины плаценты, в 2,5 раза – маловодие.

Анализ результатов доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики показал увеличение частоты отклонений у женщин основной группы относительно контрольной во II триместре беременности – в 4 раза, в III триместре – в 5,8 раз, что соответствует данным других авторов [399].

По данным Г.М. Савельевой нормализация кровотока в маточных артериях должна проводиться уже на прегравидарном этапе, что профилактирует ПР и другие осложнения беременности [102].

Во время настоящей беременности охват обследования на ИППП составил 95,5% в контрольной группе и 87,5% в основной группе. У женщин с УПР методом ПЦР чаще была выявлена *Mycoplasma genitalium*, методом ИФА Ig G к *Chlamydia trachomatis*, ЦМВ и ВПГ. По литературным данным у женщин с УПР выявлялась более высокая частота микст-инфекций, бактериального вагиноза, аэробного вагинита, хламидийной инфекции [124].

По нашим данным у женщин с УПР во время настоящей беременности по сравнению с женщинами контрольной группы чаще выявлялся вагинит, причем частота встречаемости выше во II-ом и III-ем триместрах. Зарубежные и отечественные исследования свидетельствуют о высокой частоте неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов при данной патологии, такие как преждевременное прерывание беременности, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, хориоамнионит и другие осложнения [135, 253].

Анализ психологической готовности к материнству показал, что у женщин всех групп преобладал оптимальный тип. Однако, только у беременных с УПР

были выявлены гипогестогнозический, тревожный и депрессивный типы ПКГД. Эйфорический тип ПКГД реже встречался у женщин с УПР. Беременность способствует возникновению перестройки обменных процессов, происходящих в организме женщины, их соответствия обменным процессам пренейта, решения задач обеспечения его трофики и выделения. Происходит принятие новой жизни в себе – перестройка самосознания женщины с постепенным включением в него образа ребенка. Оптимальный вариант психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) отмечается у женщин, с радостью реагирующих на беременность. Они ответственно, но без излишней тревоги относятся к беременности, адекватно реагируют на возникающие проблемы, конструктивно с ними справляются. Женщина с оптимальным типом ПКГД при возникновении осложнений беременности адекватно относится к ним, конструктивно сотрудничает с врачами [32].

В нашем исследовании токолитическая терапия УПР проводилась в течение 48 часов с оценкой интенсивности болевого синдрома в динамике через 2 и 48 часов. Через 2 часа от начала токолитической терапии у беременных основной группы наблюдался положительный эффект в более 80%, а через 48 часов – в 71%.

У новорожденных от женщин основной группы независимо от срока родоразрешения по сравнению с группой контроля чаще диагностировали: асфиксию при рождении (в 2 раза), ЗРП (в 2,6 раза), неонатальную желтуху (в 2 раза), ВУИ (в 2,7 раз). По литературным данным у недоношенных детей от матерей, беременность у которых была осложнена УПР, наблюдалось увеличение риска перинатального поражения ЦНС и развития внутриутробной инфекции [39].

В нашем исследовании у 53 % беременных с УПР произошли СР, а у 47 % - ПР. В зависимости от срока гестации ПР были разделены на 2 подгруппы: в 22⁰-33⁶ недели (69 человек) и ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности (112 человек). В зависимости от эффективности 48-часовой токолитической терапии ПР были разделе-

ны на 2 подгруппы: в течение 48 часов от начала лечения (82 женщины) и после 48 часов от начала лечения (99 женщин).

При анализе клинико-анамнестических данных установлено, что у женщин с исходом в ПР частота варикозной болезни нижних конечностей была больше в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой, что соответствует данным литературы [75, 103].

Обращает на себя внимание тот факт, что среди беременных с исходом УПР в ПР частота встречаемости дефицита массы тела была в 1,9 раза больше, чем при благоприятном исходе. Недостаточная масса тела является фактором риска развития нарушений репродуктивной системы, при этом увеличивается частота ПР и перинатальных осложнений [126, 131].

Беременные с УПР и исходом в ПР в 3,8 раза чаще использовали в качестве контрацепции ВМС по сравнению с женщинами основной группы с благоприятным исходом беременности. По данным отдельных авторов использование ВМС с целью контрацепции может быть причиной развития инфекционно-воспалительных заболеваний матки и её придатков [11, 58], ИЦН и ПР [60].

У 46,7 % повторнородящих женщин с исходом настоящей беременности в ПР, в анамнезе были чаще ПР по сравнению с группой УПР с исходом в СР (20,4%), что соответствует данным литературы [126].

Следует отметить, что у беременных с УПР и исходом в ПР в анамнезе чаще были медицинский аборт и неразвивающаяся беременность по сравнению с женщинами с УПР и благоприятным исходом беременности. Ряд авторов по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что пациентки с хирургическими абортами имели статистически значимое повышение риска ПР [436].

Угрозу прерывания беременности в I-ом триместре чаще отмечали беременные с УПР и исходом в ПР, что соответствует литературным данным [153].

По данным УЗИ во II-ом триместре у пациенток с ПР были выявлены признаки ВУИ у плода. Результаты доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой

гемодинамики показали увеличение частоты отклонений у женщин с ПР во II и III триместрах беременности по сравнению с женщинами с УПР и исходом в СР.

У пациенток с УПР и исходом в ПР вагинит при данной беременности чаще был диагностирован в I-ом и II-ом триместрах беременности по сравнению с женщинами с УПР и исходом в СР. Кондиломатоз влагалища или вульвы был обнаружен только у женщин основной группы с исходом в ПР. По литературным данным при аномальной микрофлоре влагалища в первой половине беременности значительно повышается риск позднего выкидыша и ПР [406].

Обращает на себя внимание преобладание тревожного типа ПКГД у беременных с УПР и исходом в ПР. Проблемы тревожности и фобий беременных широко представлены в работах перинатальных психологов. Некоторое повышение уровня тревоги и возникновение страхов отмечаются у большинства женщин, испытывающих во время беременности дефицит информации о том, как будет протекать беременность, каким образом и с каким результатом произойдет родоразрешение. Патологический характер тревога и страх принимают при несоответствии их интенсивности и особенностей вызвавшего их объекту. При этом тревога перестает играть адаптивную роль и, напротив, приводит к формированию тревожного варианта ПКГД. Исследование женщин с тревожным вариантом ПКГД показали, что его формированию способствуют: беременность вне брака, неблагоприятные материально-бытовые условия, некоторые личностные особенности (низкая самооценка), наличие сопутствующих хронических или острых соматических заболеваний [32]. Тревожность, которая является проявлением психоэмоциональной дезадаптации, является фактором риска ПР [144]. Наличие проблем с вынашиванием беременности является сильным психотравмирующим фактором. Ряд авторов указывают, что у беременных с ИЦН и угрозой ПР по сравнению с беременными с нормальным течением гестации увеличивается вероятность высокого уровня ситуативной тревожности [90].

Токолитическая терапия УПР проводилась в течение 48 часов с оценкой интенсивности болевого синдрома в динамике через 2 и 48 часов. Через 2 часа от начала токолитической терапии у женщин с УПР и исходом в ПР чаще в 2,2 раза диагностировались схваткообразные боли, в 2,7 раза - более длительные боли, в 3 раза – регулярные боли. Локализация и интенсивность боли в группах не имела отличий.

Самооценка болевого синдрома по шкале интенсивности боли Вонг-Бейкер не имеет диагностического значения у женщин с УПР в зависимости от исходов беременности и при оценке эффективности лечения. Однако, при ПР в 22⁰ – 33⁶ недели через 48 часов значение остается равным 2,00, что является показателем сохранения болевого синдрома, в отличие от женщин с УПР и исходом в СР и женщин с УПР и исходом ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности.

Через 48 часов от начала токолитической терапии женщин с ПР наблюдалось чаще в 2,5 раза усиление болевого синдрома по сравнению с пациентками с УПР с исходом в СР.

У беременных с УПР произошли ПР в 47% случаев в сроке от 23⁴ недель до 36⁴ недель (медиана 34,1 недели).

В группе женщин с ПР чаще отмечался длительный безводный период, короткая пуповина.

У недоношенных новорожденных оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте рождения, длина, масса тела, заболеваемость зависели от гестационного возраста. У новорожденных от женщин основной группы по сравнению с группой контроля чаще диагностировали: асфиксию при рождении, ЗРП, неонатальную желтуху, ВУИ. У недоношенных детей чаще диагностировали врожденную пневмонию и гипоксически ишемические поражения ЦНС по сравнению с новорожденными контрольной группы и при УПР с исходом в СР, что согласуется с данными литературы [95, 136].

При проведении сравнительного анализа клинических данных у женщин с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии в зависимости от исходов было выявлено 24 фактора риска реализации СПР. Лидирующее место занимают: вагинит в I триместре, тревожный тип гестационной доминанты, статус безработной у женщины, незарегистрированный брак, применение ВМС до беременности.

Для выявления новых звеньев патогенеза УПР проведено исследование особенности функционирования вегетативной и симпато-адреналовой систем, биоэлектрической активности матки, особенностей гемостаза и ассоциированных с ним полиморфизмов генов, продукции газотрансмиттеров и патоморфологических особенностей плацент.

С целью объективной оценки состояния автономной нервной системы в работе был использован анализ вариабельности ритма сердца (ВРС). При физиологической беременности отмечено снижение показателей ВРС во всех триместрах [451]. При этом активность симпатического компонента увеличивается [468]. Изучение ВРС производилось преимущественно при гипертензивных состояниях при беременности, в том числе преэклампсии [300, 302, 316].

Проведен сравнительный анализ показателей ВРС у 59 женщин с физиологическим течением беременности и 25 беременных с УПР.

При математическом анализе спектрограмм с использованием преобразования Фурье установлено, что при беременности происходит значимое снижение общей мощности спектра частот (ТР, мс²/Гц). При УПР это снижение более выражено, значимо отличается от показателя у женщин с физиологическим течением беременности и свидетельствует о дефиците симпатических влияний на сердце.

Полученные нами данные свидетельствуют об особенностях ВРС при УПР. Так, Михайлов В.М. [70], изучал показатели ВРС в 30 недель беременности у женщин с преэклампсией, железодефицитной анемией, артериальной гипертензи-

ей и обнаружил значительное увеличение доли VLF компонента. Было сделано заключение, что регуляции сердечно-сосудистой системы при патологическом течении беременности осуществляется преимущественно за счёт гуморально-метаболических факторов. По мнению Клещенко С.А. (2012) особенности ВРС у женщин с УПР отмечаются уже на ранних сроках беременности [47]. Установлена взаимосвязь между низкой ЧСС матери в 20-24 недели гестации и задержкой роста плода [260].

Нельзя исключить влияние анемии на показатели ВРС [301], психо-эмоционального стресса у беременных с УПР [187].

Нами была проведена оценка информативности определения показателя мощности спектра для диагностики УПР при помощи ROC-анализа. Дополнительным диагностическим критерием УПР является величина показателя мощности спектра $<2287 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ с чувствительностью 88,0% и специфичностью 39,0%. Предсказательная ценность положительного результата – 80%.

С целью объективной оценки состояния автономной нервной системы в работе проведено изучение вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональных проб (с задержкой дыхания и холодовой). Вызванные кожные вегетативные потенциалы – это изменение электродермальной активности в ответ на стимул [80]. Метод кожных симпатических вызванных потенциалов позволяет объективно оценить состояние ЦНС на надсегментарном и периферическом уровне, вегетативной реактивности и регуляции [84].

Проведен сравнительный анализ показателей ВКСП у 59 женщин с физиологическим течением беременности и 24 беременных с УПР.

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональной пробы с задержкой дыхания установлено, что у беременных с УПР по сравнению с женщинами контрольной группы выявляется значимое уменьшение времени 2а волны (S2а, с) на правой

кисти, увеличение времени первой волны (S1, с) на правой стопе и уменьшение амплитуды первой волны (A1, мВ) на левой стопе.

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональной пробы с задержкой дыхания установлено, что у беременных с УПР в 22⁰-33⁶ недели гестации по сравнению с женщинами контрольной группы выявляется значимое уменьшение амплитуды первой волны (A1, мВ) на левой стопе.

При анализе результатов исследования вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием холодной функциональной пробы установлено, что у беременных с УПР в 22⁰-33⁶ недели гестации по сравнению с женщинами контрольной группы выявляется значимое уменьшение времени 2а волны (S2a, с) на правой кисти и правой стопе, укорочение латентного периода на обеих стопах, снижение времени 2б волны (S2b, с) на левой стопе. У беременных с УПР в 34⁰-36⁶ недель гестации значимых отличий не выявлено.

Анализ полученных данных показывает, что выявленные изменения могут свидетельствовать о снижении симпатических влияний на электродермальную активность кожи. Вместе с тем, необходимо отметить, что изученные показатели не имеют существенного диагностического значения при УПР, хотя успешно используются в диагностике, например, неврологических заболеваний [118, 157].

Температура тела является важнейшим индикатором здоровья человека. Поверхностная температура кожных покровов рассматривается нами как показатель вегетативной регуляции просвета сосудов кожи. Их иннервация осуществляется преимущественно симпатическим отделом вегетативной нервной системы (нервами вазоконстрикторами) [155]. Повышение температуры кожи в условиях покоя отражает уменьшение симпатических влияний на тонус артериол.

Исследование особенностей терморегуляции в аспекте изучения температуры кожи при УПР не проводилось. Вместе с тем, в последние годы возрос интерес к температурному картированию передней брюшной стенки в акушерстве, напри-

мер, после операции кесарева сечения [220] и при изучении тревожности у беременной [256].

Проведен сравнительный анализ показателей температуры кожи передней брюшной стенки у 61 женщин с физиологическим течением беременности и 25 беременных с УПР. Производилось температурное картирование путем измерения температуры в 8 стандартизированных точках.

При анализе полученных результатов установлено, что у беременных с УПР наблюдается значимое повышение температуры кожи передней брюшной стенки во всех отделах. При этом, аксиллярная температура при УПР значимо не изменялась.

При помощи ROC-анализа определена информативность метода измерения средней температуры передней брюшной стенки в диагностике УПР. Для средней температуры диагностическим критерием УПР стала величина показателя $>32,8^{\circ}\text{C}$ с чувствительностью 64,0% и специфичностью 93,4%. Снижение порога принятия диагностического решения до $32,3^{\circ}\text{C}$ существенно повышает чувствительность способа до 96%. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2374984 «Способ диагностики угрозы прерывания беременности».

Проведен сравнительный анализ показателей адренореактивности тромбоцитов и продукции катехоламинов у 71 женщины – с физиологическим течением беременности и 70 беременных с УПР. В зависимости от исхода беременности с УПР разделились на 2 подгруппы: у 43 были СР, у 27 – ПР.

Производился расчет индекса адренореактивности тромбоцитов (отношение степени агрегации тромбоцитов с адреналином к степени агрегации тромбоцитов с АДФ). По данному показателю женщины контрольной и основной групп не отличались.

Задачей этого фрагмента исследования явилась оценка функционального состояния адренорецепторов путем исследования тромбоцитов. Такой методический подход описан в литературе [19]. Известно, что в миометрии представлены

все виды адренорецепторов, причем, при нормальной беременности в миоцитах матки возрастает популяция бета-2-адренорецепторов, что может иметь значение для торможения сократительной активности до срока доношенной беременности [127].

В тромбоцитах, как и в миометрии представлены все типы адренорецепторов [176]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии изменений чувствительности адренорецепторов при УПР.

Выявлены существенные особенности концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови при УПР в сравнении с женщинами контрольной группы. При УПР концентрация обоих катехоламинов была снижена.

Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация норадреналина была значительно снижена у беременных с УПР, у которых ПР произошли в первые 48 ч от начала терапии.

Проведена оценка диагностической значимости определения концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови беременных женщин в качестве критерия угрожающих ПР.

Определение концентрации адреналина в плазме крови показало низкую информативность для диагностики УПР. Так, концентрация адреналина $\leq 43,8$ нг/мл позволяет диагностировать УПР с чувствительностью 43,9% и специфичностью 89,2%.

При концентрации норадреналина 167,6 пг/мл и ниже диагноз УПР устанавливается со специфичностью 78,4% и чувствительностью 80,3%. Получен патент на изобретение «Способ диагностики угрожающих преждевременных родов».

В литературе имеется единичное сообщение о возможной связи продукции адреналина и норадреналина с преждевременными родами в середине беременности [347]. Авторам исследования не удалось установить диагностические значения этих показателей. Необходимо отметить, что концентрация катехоламинов в

крови в этом исследовании не определялась, а их продукция оценивалась по содержанию метаболитов в моче.

Таким образом, при УПР наблюдается снижение активности симпатoadреналовой системы, подтверждающееся показателями ВРС (общая мощность спектра), результатами исследования вызванных кожных симпатических потенциалов, повышением температуры кожи передней брюшной стенки, снижением продукции адреналина и норадреналина.

С целью объективной оценки сократительной активности матки в исследовании был применен способ регистрации биоэлектрической активности матки с поверхности кожи передней брюшной стенки с использованием промышленного образца аппаратно-программного комплекса, разработанного на базе прибора «Нейрон-Спектр-1» (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13.02.2018 г., № ФСР 2009/04073) совместно с ООО «Нейрософт» (Иваново, Россия).

К моменту начала наших исследований в литературе имелись немногочисленные исследования биоэлектрической активности матки, выполненные с использованием различных электрофизиологических приборов, разного числа отведений, параметров фильтрации и математической обработки сигнала. Нами выполнена стандартизация процедуры регистрации и анализа электрогистерограмм: длительность регистрации, унификация мест наложения электродов (патенты на полезную модель № 77146 и № 77147), монополярная схема монтажа, фильтрация (0,5-2 Гц), положение женщины во время обследования, математический анализ (амплитудный и спектральный с использованием преобразования Фурье).

На основании обследования беременных контрольной группы разработаны референтные интервалы изучаемых показателей (2,5 и 97,5 перцентили с 90% доверительным интервалом) в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

Для оценки зависимости основных показателей ЭГГ от срока беременности нами был проведен корреляционный анализ. Установлено, что показатели ЭГГ возрастают с увеличением срока гестации и тесно коррелируют между собой.

Метод ЭГГ был использован нами для выявления особенностей сократительной активности матки при УПР с учетом исхода этого патологического состояния – СР или ПР.

Установлено, что у женщин с УПР существенно возрастают амплитудные показатели ЭГГ: максимальная и средняя амплитуда в 1,4 и в 1,3 раза, соответственно. Это увеличение наблюдается во всех изученных нами диапазонах частот – 0,5-1 Гц, 1-1,5 Гц и 1,5-2 Гц. Обращает на себя внимание изменение соотношения амплитудных показателей в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот. Это свидетельствует о преимущественном увеличении более высокочастотной биоэлектрической активности.

Спектральные характеристики ЭГГ при УПР также возрастают. Это касается максимальной, средней и полной амплитуды спектра, максимальной, средней и полной мощности спектра.

В зависимости от исхода УПР различий изученных показателей не выявлено. Ранние исследования ЭГГ предполагали, что этот метод позволит прогнозировать ПР [398, 488], но появившиеся в последние годы публикации подтверждают результаты наших исследований [377].

Для оценки фармакодинамики гексопреналина сульфата при терапии УПР нами проведена оценка изменения показателей ЭГГ через 2 ч после начала терапии. При анализе данных исходные значения показателей были приняты за 1 и рассчитана относительная величина изменения показателя. Проведено сравнение динамики показателей у беременных с УПР в зависимости от исхода беременности (ПР или СР).

Анализ полученных данных показал разнонаправленный характер изменения показателей при ПР и СР. Так, у женщин с УПР и исходом в СР наблюдалось

снижение амплитудных показателей до 0,66-0,86 от исходного значения. У женщин с УПР и исходом в ПР указанные показатели, напротив, возрастали. Значимые различия наблюдались между средней амплитудой во всем изучаемом частотном диапазоне, а также в диапазоне 1-1,5 Гц.

Схожим образом изменялись спектральные показатели ЭГГ, снижаясь в группе женщин с исходом СР и повышаясь при исходе ПР. Определялись значимые различия средней и полной амплитуды спектра.

Нами была проведена оценка информативности относительных показателей, характеризующих динамику ЭГГ в течение первых 2 часов токолитической терапии при УПР, при помощи ROC-анализа. Определена умеренная прогностическая значимость показателей ЭГГ в отношении исхода беременности при УПР.

Так, для средней амплитуды (отн. ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР стала величина показателя $>1,38$, для полной амплитуды спектра (отн. ед.) – величина показателя $>1,41$.

Анализ динамики показателей ЭГГ был проведен также через 48 ч и 7 суток после госпитализации и проведения токолитической терапии. Значимых различий исследованных показателей в зависимости от исхода УПР выявлено не было.

Ключевой задачей при токолитической терапии УПР является пролонгация беременности на 48 ч для завершения профилактики РДС новорожденного. В связи с этим, нами был проведен сравнительный анализ биоэлектрической активности матки у женщин, родивших в первые 48 ч терапии и в более поздние сроки.

Установлено, что у женщин, родивших в первые 48 ч, максимальная и средняя амплитуда ЭГГ были ниже, чем у беременных с эффективным токолизом. У этих женщин также выявлялись изменения распределения спектральных показателей ЭГГ между низко- (0,5-1 Гц) и высокочастотным диапазоном спектра ЭГГ. Обнаружено снижение отношений для максимальной, средней и полной амплитуды спектра, а также максимальной, средней и полной мощности спектра ЭГГ.

Проведена оценка информативности амплитудных показателей ЭГГ в отношении срока ПР при УПР при помощи ROC-анализа. Определена умеренная прогностическая значимость некоторых показателей ЭГГ для прогнозирования развития ПР при УПР на фоне токолитической терапии в течение первых 48 ч после начала лечения. К ним относятся максимальная и средняя амплитуда ЭГГ.

В связи с выраженными индивидуальными особенностями биоэлектрической активности матки при УПР, нами произведен расчет относительного изменения показателей через 2 ч токолитической терапии по отношению к их исходным значениям. Показано, что у беременных, у которых угроза ПР реализовалась в течение 48 ч, наблюдался рост биоэлектрической активности в отличие от женщин других групп, у которых наблюдалось снижение показателей.

С использованием ROC-анализа проведена оценка информативности относительного изменения амплитудных и спектральных показателей ЭГГ после 2-часовой токолитической терапии в отношении срока ПР при УПР. Определена умеренная прогностическая значимость некоторых показателей ЭГГ для прогнозирования наступления ПР в течение первых 48 ч проведения токолитической терапии при УПР: максимальная и средняя амплитуда, максимальная и средняя мощность спектра.

Анализ биоэлектрической активности матки через 48 ч и 7 суток от начала курса токолитической терапии не выявил различий между женщинами, родившими преждевременно и своевременно.

С учетом установленного нами факта зависимости показателей ЭГГ от гестационного срока, нами был проведен анализ показателей биоэлектрической активности матки в зависимости от срока гестации: 22⁰-33⁶ и 34⁰-36⁶ недель. Установлено, что большинство показателей ЭГГ изменялись конкордантно и не различались между собой в этих двух группах.

При динамическом цветовом картировании обнаружена зависимость локализации очага максимальной биоэлектрической активности от наличия УПР и

срока беременности. У беременных с УПР в 22⁰-27⁶ недель электрическая активность матки преобладала в левом маточном углу – 50,2% (левое верхнее отведение), в контрольной группе – в правом маточном углу. У обследованных женщин в 28⁰-33⁶ недели беременности как в основной, так и в контрольной группах повышенная электрическая активность охватывала дно матки (правое и левое верхние отведения). У беременных с УПР в сроки 34⁰-36⁶ недель гестации картина топографического распределения очагов с повышенной электрической активностью была следующей: в области дна матки – 28,6% (правое и левое верхние отведения), в нижнем маточном сегменте – 33,3% (правое и левое нижние отведения). В последние годы появились работы, в которых также изучается кластеризация возбуждения в стенке матки [487].

При сравнении относительного изменения показателей ЭГГ в течение двухчасового токолиза выявлены его особенности в зависимости от срока беременности. У женщин со сроком гестации 34⁰-36⁶ недель наблюдалось более выраженное уменьшение максимальной и средней амплитуды ЭГГ на низких частотах (0,1-1 Гц) и максимальной амплитуды спектра. При анализе изменений отношений спектральных характеристик ЭГГ в диапазонах низких и высоких частот установлено, что снижение отношений всех спектральных характеристик было более выражено при УПР в 34⁰-36⁶ недель гестации.

Более выраженное снижение амплитудных и спектральных характеристик ЭГГ у беременных с УПР в сроке 34⁰-36⁶ недель гестации обнаруживалось и через 48 ч от начала токолитической терапии.

Таким образом, оценка биоэлектрической активности матки при помощи ЭГГ является информативным методом оценки ее сократительной активности. Исследования, направленные на поиск новых диагностических и прогностических критериев при УПР активно продолжаются и в настоящее время [241, 310, 369].

Вероятно, для продолжающихся исследований ЭГГ перспективным будет использование новых математических методов анализа, таких как, мультифрак-

циональный анализ [411], деревья классификации [186], машинное обучение [342].

Для изучения особенностей гемостаза в патогенезе угрожающих преждевременных родов проведено исследование показателей свертывания крови (расширенная коагулограмма и тромбоэластограмма). Дополнительно проведен индивидуальный анализ указанных показателей. Для этого оценивалась частота встречаемости значений, относящихся к Q_1 ($<Q_{25\%}$), Q_2 - Q_3 ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$) и Q_4 ($>Q_{75\%}$).

У женщин контрольной и основной групп показатели времени свертывания крови были в пределах нормальных значений. Однако, при индивидуальном анализе у женщин с УПР установлено увеличение частоты встречаемости более высоких показателей и уменьшение средних значений по сравнению с контрольной группой. Уменьшение частоты встречаемости средних значений сохраняется и при исходе беременности в ПР у беременных с УПР. Отличия времени свертывания крови от исхода беременности у женщин основной группы не обнаружено.

У пациенток основной группы АЧТВ было ниже по сравнению с группой контроля. Выявлено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение средних показателей. Зависимости показателя АЧТВ от исхода беременности у женщин с УПР не установлено. У женщин основной группы независимо от исхода беременности АЧТВ было ниже по сравнению с беременными контрольной группы. При УПР и исходом в СР обнаружено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение частоты встречаемости средних и низких значений по сравнению с контрольной группой. У беременных с УПР и исходом в ПР также наблюдается увеличение частоты встречаемости низких показателей АЧТВ.

Показатель МНО у обследованных женщин в группах не отличался.

У беременных с УПР тромбиновое время было ниже по сравнению с контрольной группой. При индивидуальном анализе обнаружено увеличение частоты

встречаемости низких показателей и уменьшение средних значений. Сходная тенденция частоты встречаемости низких и средних показателей наблюдается и у женщин основной группы как с исходом беременности в СР, так и в ПР. Зависимости значения тромбинового времени от исхода беременности у женщин с УПР не установлено.

В основной группе содержание фибриногена плазмы не отличалось от контрольной группы. Однако, выявлено снижение средних значений данного показателя. При индивидуальном анализе у беременных с УПР и исходом в ПР отмечается увеличение низких показателей и уменьшение средних значений как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с женщинами с УПР, родившими своевременно.

В группе женщин с УПР фибринолитическая активность была выше по сравнению с контрольной группой. Установлено увеличение высоких показателей и уменьшение средних значений. Такие же отличия наблюдаются у женщин с УПР и разным исходом беременности по сравнению с беременными группы контроля. У пациенток основной группы не было выявлено отличий фибринолитической активности в зависимости от исхода беременности. У женщин с УПР независимо от исхода беременности наблюдалось увеличение фибринолитической активности по сравнению с контрольной группой.

В группе женщин с угрожающими преждевременными родами фактор Виллебранда был выше по сравнению с контрольной группой. При индивидуальном анализе обнаружено увеличение высоких значений. Такие же отличия наблюдаются у пациенток с УПР и разным исходом беременности по сравнению беременными группы контроля. У женщин основной группы не было выявлено отличий фактора Виллебранда в зависимости от исхода беременности.

В группе женщин с УПР содержание растворимых комплексов фибринмономера (РКФМ) было выше по сравнению с контрольной группой. Частота встречаемости высоких показателей была выше в 2,3 раза. У пациенток основной груп-

пы не было выявлено отличий содержания РКФМ в зависимости от исхода беременности. Однако, у женщин с УПР и исходом в ПР частота встречаемости высоких показателей была выше в 3 раза по сравнению с контрольной группой.

У женщин с УПР и исходом в ПР резистентность фактора V к протеину С была ниже по сравнению с контрольной группой и женщинами с УПР, родившими своевременно. При индивидуальном анализе установлено снижение в 2,6 раза высоких значений по сравнению с пациентками основной группы с исходом в СР.

Проведено исследование диагностической значимости показателей гемостаза при угрожающих преждевременных родах с использованием ROC-анализа. Установлено, что прогностическим значением у беременных с симптомами угрожающих преждевременных родов в сроке 24-34 недель гестации обладает показатель резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC).

На основании этих данных разработан способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах. При значении показателя равном 0,94 или менее прогнозируют преждевременные роды. Получен патент на изобретение № 2630573 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах».

У беременных с УПР и исходом в ПР содержание Д-димера было ниже по сравнению с женщинами с УПР, родившими своевременно. При индивидуальном анализе выявлено уменьшение средних значений данного показателя.

У беременных контрольной и основной групп показатели антитромбина и протеина С были в пределах нормальных значений и не отличались внутри групп обследованных женщин.

Вязко-эластические свойства крови при ее свертывании оценивали методом тромбоэластографии. Отличий показателей тромбоэластограммы у женщин основной группы в сравнении с контрольной группой и в зависимости от исхода беременности выявлено не было.

При исследовании показателей свертывания крови в зависимости от срока ПР у женщин основной группы обнаружено, что большинство показателей (время свертывания крови, АЧТВ, МНО, тромбиновое время, фибриноген, фибринолитическая активность, фактор Виллебранда, антитромбин, протеин С, РКФМ) не имеют отличий.

Показатели тромбоэластограммы у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от срока гестации не имели достоверных отличий.

У женщин с УПР и родивших преждевременно по истечении 48 часов от начала лечения время свертывания крови было меньше по сравнению как с подгруппой женщин с УПР, родивших своевременно, так и с подгруппой женщин с УПР, родивших до 48 часов от начала лечения.

У беременных основной группы, родивших преждевременно по истечении 48 часов от начала лечения, АЧТВ было выше по сравнению с женщинами с УПР, родивших своевременно.

Содержание фибриногена в плазме крови у пациенток с УПР, родивших по истечении 48 часов от начала лечения, было меньше по сравнению как с женщинами с УПР, родивших своевременно, так и с женщинами с УПР, родивших до 48 часов от начала лечения.

У пациенток с УПР, родивших по истечении 48 часов от начала лечения, резистентность фактора V к протеину С была ниже по сравнению с женщинами с УПР, родивших своевременно.

У пациенток с УПР, родивших по истечении 48 часов от начала лечения, уровень Д-димера был ниже по сравнению с женщинами с УПР, родивших своевременно.

Показатели МНО, тромбиновое время, фибринолитическая активность, фактор Виллебранда, антитромбин, протеин С, РКФМ не имели отличий у женщин с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 часов и исхода беременности в группах обследованных женщин.

Выполнение тромбоэластографии женщинам с УПР в зависимости от эффективности лечения в первые 48 ч и исхода беременности позволило выявить ряд различий в значении показателей, отражающих свойства образовавшегося тромба (МА, G, E).

У беременных с УПР с исходом в ПР после 48 часов от начала лечения показатель максимальной амплитуды был ниже по сравнению с беременными с УПР и с исходом в ПР до 48 часов от начала лечения. Показатели тромбоэластограммы G и E были снижены у беременных с УПР с исходом в ПР после 48 часов от начала лечения по сравнению как с беременными с УПР, завершившимися своевременно, так и с беременными с УПР и исходом в ПР до 48 часов от начала лечения.

Показатель CI, характеризующий коагуляционный потенциал крови (коагуляционный индекс CI) у беременных с УПР с исходом в ПР после 48 часов от начала лечения был ниже по сравнению с беременными с УПР и исходом в ПР до 48 часов от начала лечения.

Таким образом, при УПР наблюдаются сочетанные изменения свертывания крови, отражающие тенденцию к гиперкоагуляции и усилению фибринолиза. Эти сдвиги наблюдались как у беременных с исходом в ПР, так и с исходом в СР. Изменения были более выражены у женщин с УПР с исходом в ПР в первые 48 часов от начала лечения.

Сходные нарушения в системе гемостаза обнаружены и другими авторами [92], в том числе при тромбофилиях [61].

Следует отметить, изучению функционального состояния гемостаза при УПР посвящены единичные исследования, касающиеся пациенток с тромбофилиями [36, 37].

Одной из причин таких сдвигов в системе гемостаза могут быть плацентарные факторы [73]. В свою очередь, гиперкоагуляция может быть самостоятельным механизмом повышения сократительной активности матки. Так, недавно обнаружен феномен тромбин-индуцированной контракции миометрия [263, 360].

Для установления взаимосвязи УПР и их исходов с особенностями генотипа женщины проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов 17 генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки. В последние годы полиморфизм этих генов исследуется для выявления наследственной предрасположенности к тромбофилическим осложнениям беременности и развитию артериальной гипертензии [26, 119, 254, 338], невынашиванию беременности [154], синдрому задержки роста плода [2, 164].

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ генных и генотипических частот по изученным локусам у женщин с физиологически протекающей беременностью в популяции Ивановской области с аналогичными данными, представленными ООО «ДНК-технология» и российской лабораторной сетью ООО «НПФ Хеликс».

Частоты встречаемости аллелей и генотипов по генам *F2* G20210A, *F5* G1691A, *F7* G10976A, *ITGB3* T1565C, *ADD1* G1378T, *AGT* C521T, *AGTR1* A1166C, *AGTR2* G1675A, *CYP11B2* C(-344)T, *GNB3* C825T, *NOS3* T(-786)C и *NOS3* G894T у женщин с физиологическим течением беременности в популяции Ивановской области соответствовали данным референтных лабораторий.

Отклонения в генных и генотипических частотах в генофонде Ивановской области по сравнению с референтными значениями у женщин с физиологическим течением беременности показано для локусов *F13A1* G103T, *FGB* G(-455)A, *PAI-1* 5G(-675)4G, *ITGA2* C807T и *AGT* T704C.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о статистически значимом изменении генных и генотипических частот в генах фактора свертывания XIII, ингибитора активатора плазминогена I типа, ангиотензиногена и альдостеронсинтазы у женщин с УПР по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности.

Установлено, что у пациенток с УПР из всех протестированных генов системы гемостаза значимые отличия генных и генотипических частот по сравнению с контролем имеют место для локусов *F13A1* G103T и *PAI-1* 5G(-675)4G.

В гене фактора свертывания XIII у пациенток с УПР установлено увеличение частоты присутствия аллеля «дикого типа» и статистически значимое снижение гомозиготного генотипа по негативному полиморфизму T. Данный ген ответственен за синтез фибринстабилизирующего фактора – белка, который участвует в конечной стадии каскада свертывания крови, поскольку обеспечивает «сшивание» фибриновых мономеров и, как следствие, уплотнение фибринового сгустка. Результаты настоящего исследования показали, что у пациенток с УПР имеет место наследственная предрасположенность к изменению структуры фибринового полимера. УПР являются полиэтиологичным состоянием, и, возможно, генотип по данному полиморфизму не играет самостоятельной роли в генезе возникновения данного осложнения беременности, но, безусловно, вносит свой вклад в генез нарушения процесса тромбообразования за счет изменения устойчивости фибринового сгустка.

Особенности полиморфизма гена *F13A1* G103T обнаружены при преждевременных родах [100]. Есть сведения о роли полиморфизма этого гена в генезе потери беременности при привычном невынашивании [196, 199, 230]. Существует мнение, что с полиморфизмом этого гена связано более выраженное неблагоприятное воздействие табачного дыма на плаценту и плод [255].

В нашем исследовании установлено, что у пациенток с УПР по сравнению с контролем в генотипе чаще присутствует аллель *PAI-1*(-675)4G. Суммарная частота гетеро- и гомозиготного носительства данного полиморфизма у пациенток с УПР статистически значимо превышает аналогичный показатель в контроле. Данный полиморфизм характеризуется повышенной транскрипционной активностью, что свидетельствует о повышенном риске тромбообразования у пациенток с осложненным течением беременности. Последние данные свидетельствуют о том,

что дефицит ингибитора активатора плазминогена I типа может сопровождаться гиперфибринолитическими кровотечениями [305].

В систематических обзорах показано, что полиморфизм гена *PAI-1* (-675)4G связан с возникновением преэклампсии [195, 367]. Данная закономерность подтверждена другими исследователями на разных популяциях [334, 395, 396]. Значение этого полиморфизма описано для возникновения нарушений маточно-плацентарного кровообращения [29].

В систематическом обзоре показано, что как в Европе, так и в других странах мира высокая частота негативного аллеля в популяции не связана с риском потери беременности [188]. Вместе с тем, при исследовании популяций чешских, иранских и тунисских женщин выявлена взаимосвязь между полиморфизмом гена *PAI-1* (-675)4G и привычным невынашиванием [196, 394, 418]. Напротив, в аргентинской и польской популяциях не выявлена связь между полиморфизмом гена *PAI-1* (-675)4G и невынашиванием беременности [234, 324, 466]. Отсутствие влияния полиморфизма гена *PAI-1* (-675)4G на невынашивание беременности может сочетаться с эффектами других полиморфизмов этого гена: *PAI-1* -844G>A, 4G/5G и 11053T>G [292].

Исследование угрозы спонтанного аборта после ЭКО выявило ассоциацию полиморфного аллеля 4G гена *PAI-1* в полиморфном локусе (-675) 4G/5G с его риском [290].

Анализ полиморфизма генов, контролирующих тонус сосудистой стенки показал, что у пациенток с УПР имеет место наследственная предрасположенность к развитию артериальной гипертензии. Показано, что у пациенток основной группы в генотипе достоверно чаще, чем в контроле присутствуют негативные полиморфизмы в гене ангиотензиногена *AGT* T704C и *AGT* C521T.

В гене ангиотензиногена у пациенток основной группы выше была частота негативного аллеля *AGT* 704C. Причем у женщин с УПР и исходом в ПР частота негативного аллеля была в 1,3 раза выше по сравнению с контрольной группой.

Частота гомозиготного носительства аллеля *AGT* 704Т у женщин с УПР была ниже по сравнению с контрольной группой. Причем значительно реже наблюдаются частоты данного полиморфизма у женщин с ПР в основной группе. Достоверных отличий в частотах гетеро- и гомозиготного носительства негативного аллеля *AGT* 704С, определяющего повышенную экспрессию гена ангиотензиногена, между основной и контрольной группами выявлено не было. Однако, суммарная частота носительства негативного аллеля *AGT* 704С в гомо- и гетерозиготном состоянии у пациенток с УПР превышает таковую у женщин с физиологическим течением беременности.

Частота присутствия в генотипе негативного аллеля *AGT* 521Т у женщин с УПР была в 1,8 раза выше, чем у женщин контрольной группы. Обращает на себя внимание, что частота встречаемости данного аллеля выше у женщин основной группы как с исходом в СР, так и в ПР по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. В основной группе и исходом в ПР гомозиготный генотип по аллелю «дикого» типа *AGT* 521С/С встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой. У женщин с УПР и исходом в СР генотип *AGT* 521Т/Т встречался в 3,6 раза выше по сравнению с группой контроля.

Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, являющийся важнейшим компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая участвует в саморегуляции артериального давления. Присутствие негативного аллеля наряду с повышением артериального давления может оказывать негативное влияние на спиральные маточные артерии в I триместре беременности [2, 129].

В доступной литературе нами не обнаружены публикации, в которых бы указывалось на связь полиморфизма гена *AGT* с риском УПР и СПР. В литературе имеются отдельные клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что полиморфизм гена *AGT* может быть специфически связан с ПР, сопровождающимися кровотечениями, по сравнению с ПР без геморрагических осложнений [397].

Данный ген закономерно связан с развитием преэклампсии [98, 129, 424]. По данным других авторов, в некоторых популяциях эта взаимосвязь не прослеживается [174].

Суммируя данные, полученные нами при анализе распределения генных и генотипических частот по двум полиморфизмам *AGT* T704C и *AGT* C521T, можно сказать, что пациентки с УПР чаще, чем женщины с физиологически протекающей беременностью, являются носительницами неблагоприятных полиморфных вариантов в гене ангиотензиногена. Как известно, данные аллели определяют повышенную экспрессию гена, повышенную концентрацию ангиотензиногена в крови и, соответственно, повышенный риск развития артериальной гипертензии. Полученные результаты позволяют предположить причастность аллелей *AGT* 704C и *AGT* 521T к повышенному риску недонашивания беременности.

В гене альдостеронсинтазы частота встречаемости негативного аллеля (-344)T у женщин контрольной и основной групп не имела отличий. Гомозиготный генотип по аллелю «дикого типа» *CYP11B2* (-344)C реже выявлялся у женщин с УПР. Та же закономерность сохраняется и у женщин с УПР и исходом в ПР. Частота гетерозиготного носительства негативного аллеля *CYP11B2* (-344)T у пациенток основной группы была выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Та же закономерность сохраняется и у женщин с УПР и исходом в ПР.

В доступной литературе не обнаружены сведения об особенностях полиморфизма гена *CYP11B2* C(-344)T при ПР.

Присутствие в генотипе аллеля T вызывает увеличение экспрессии гена *CYP11B2*, что приводит к усилению продукции альдостерона, что способствует задержке натрия и воды в организме и является фактором развития артериальной гипертензии. Этим определяется тесная корреляция между полиморфизмом этого гена и риском развития преэклампсии [206, 235, 424].

Полученные данные об особенностях полиморфизма гена *CYP11B2* у беременных с УПР являются дополнительным аргументом, свидетельствующим о необходимости назначения препаратов прогестерона при данной патологии, которые способны ингибировать альдостеронсинтазу [246].

При изучении особенностей полиморфизма генов, связанных с состоянием сосудистой стенки, не выявлено отличий частоты встречаемости негативных аллелей *ADD1* 1378Т, *AGTR1* 1166С, *AGTR2* 1675А, *GNB3* 825Т, *NOS3* (-786)С и *NOS3* 894Т у женщин с физиологической беременностью и УПР, в том числе и в зависимости от исхода беременности у женщин основной группы. Гетерозиготное и гомозиготное носительство негативных аллелей указанных генов не отличалось в обследованных группах женщин.

Проведенное генетическое исследование показало отсутствие отличий по всем изученным генам у женщин в основной группе в зависимости от исхода беременности и срока произошедших родов.

В генотипе пациенток с УПР имеет место накопление полиморфных вариантов генов системы гемостаза (*F13A1* 103G, *PAI-1* (-675)4G), причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения коагуляционных свойств крови. Полиморфизмы генов, негативно влияющие на состояние сосудистой стенки (аллели *AGT* 704С, *AGT* 521Т, генотип *CYP11B2* (-344)С/Т), могут быть расценены как генетические факторы риска, способствующие нарушению маточно-плацентарного кровообращения и развитию УПР.

При выполнении ранжирования генных и генотипических частот по полиморфизмам, ассоциированных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, установлены наиболее значимые предикторы УПР: генотип *CYP11B2* (-344)С/Т, аллель «дикого типа» *F13A1* 103G, негативные аллели *AGT* 521Т, *PAI-1*(-675)4G, *AGT* 704С.

Установлено, что накопление негативных аллелей по ряду генов, а именно ингибитора активатора плазминогена I типа, ангиотензиногена и альдостеронсин-

тазы, ассоциировано с возникновением УПР. Присутствие в генотипе женщины полиморфного варианта *F13A1 103T* оказывает протективный эффект в отношении УПР.

Для изучения роли продукции регуляторных газов в патогенезе угрожающих преждевременных родов проведено исследование показателей сероводорода и оксида азота, которые на протяжении последних лет привлекают внимание значительного числа исследователей [298, 423]. Дополнительно проведен индивидуальный анализ указанных показателей. Для этого оценивалась частота встречаемости значений, относящихся к Q_1 ($<Q_{25\%}$), Q_2 - Q_3 ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$) и Q_4 ($>Q_{75\%}$).

При проведении корреляционного и регрессионного анализа установлено, что при физиологическом течении беременности отсутствует связь показателей регуляторных газов между собой и с возрастом женщины. Продукция оксида азота значимо снижалась с увеличением срока беременности.

При проведении корреляционного и регрессионного анализа установлено, что при УПР также отсутствует связь показателей регуляторных газов между собой и с возрастом женщин. Продукция сероводорода значимо снижалась с увеличением срока беременности.

Показатель продукции сероводорода у женщин с УПР был ниже по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. При индивидуальном анализе установлено увеличение частоты встречаемости низких показателей и уменьшение средних и высоких значений.

Продукция сероводорода не зависела от исхода беременности у беременных с УПР. У женщин основной группы показатель продукции сероводорода был ниже как в случае исхода в СР, так и в ПР по сравнению с контрольной группой. Частота встречаемости низких показателей была высокой как у женщин с УПР и исходом в СР, так и у женщин с УПР и исходом в ПР по сравнению с группой контроля.

Особенности продукции сероводорода при УПР и ПР изучены крайне недостаточно. В экспериментах *in vitro* показана способность сероводорода тормозить сократительную активность полосок миометрия, в том числе и при воздействии окситоцина [313, 431].

Показано, что снижение экспрессии ферментов, вырабатывающих сероводород, подавляет 15-гидроксипростагландин дегидрогеназу в хорионе, в том числе при ПР, что может быть одним из механизмов повышения сократительной деятельности матки [420]. При дефиците фермента *cystathionine- γ -lyase* (CSE), отвечающего за синтез сероводорода, в плаценте возникают сосудистые нарушения и развивается ЗРП [390]. Сероводород задерживает преждевременные роды, вызванные липополисахаридами, у мышей [312].

Показатель продукции оксида азота у женщин с УПР был выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. При индивидуальном анализе установлено увеличение частоты встречаемости высоких показателей и уменьшение низких значений.

Продукция оксида азота не зависела от исхода беременности у беременных с УПР. У женщин основной группы продукция оксида азота была выше как в случае исхода в СР, так и в ПР по сравнению с контрольной группой. Однако, при индивидуальном анализе в группе женщин с УПР и исходом в СР отмечается увеличение высоких показателей и уменьшение низких показателей по сравнению с беременными контрольной группы. А у женщин с УПР и исходом в ПР обнаружено увеличение высоких показателей и уменьшение средних показателей по сравнению с беременными контрольной группы.

Была проведена оценка диагностического значения показателя продукции оксида азота при УПР. Нами разработан способ диагностики угрозы преждевременных родов, согласно которому установлен диагностический параметр содержания нитрат-ионов в цельной периферической венозной крови у женщин в III

триместре беременности. Получен патент на изобретение № 2267133 «Способ диагностики угрозы преждевременных родов».

Была проведена оценка прогностического значения показателя продукции оксида азота при УПР. Выявлена связь между динамикой показателя на фоне сохраняющей терапии во время беременности и её доношиванием или преждевременным прерыванием. Определение содержания нитрат-ионов проводилось двукратно: до лечения и на фоне стандартной сохраняющей терапии.

При проведении ретроспективного анализа показателей продукции оксида азота у женщин с разными исходами беременности обнаружено, что при завершении беременности своевременными родами в 77,5% случаев показатели нитрат-ионов снижались (положительная динамика). При завершении беременности преждевременными родами у 87,9% женщин нитрат-ионы в динамике не изменялись или возрастали (отрицательная динамика). Получен патент на изобретение № 2272574 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах». Полученные нами результаты позже были подтверждены другими авторами [441, 442].

Полученные нами данные о повышении продукции оксида азота при УПР противоречат известным миорелаксантным эффектам этого газотрансмиттера в отношении миометрия. Вероятно, это обусловлено преимущественной активацией индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) под влиянием липополисахаридов, как это было показано в эксперименте на животных [329]. Следует отметить, что некоторыми авторами приводятся сведения о снижении уровня метаболитов оксида азота [442] или об отсутствии изменений [453].

По данным нашего исследования и данным литературы изменения продукции оксида азота не связаны с полиморфизмом гена синтазы оксида азота (NOS3) [322]. С учетом короткого времени жизни молекулы оксида азота, вероятно наибольшее значение имеет активность NOS3 в клетках эндотелия сосудов матки.

Установлено, что при ПР активность генов NOS3 в матке ингибируется на эпигенетическом уровне в результате избыточного метилирования [272].

Нами проанализированы особенности продукции газотрансмиттеров в зависимости от срока ПР после начала токолитической терапии. Установлено, что развитие ПР в первые 48 ч ассоциировано с более низкими значениями показателя продукции сероводорода.

При индивидуальном анализе обращает на себя внимание увеличение встречаемости низких значений у женщин с УПР и неэффективной терапии ПР по сравнению с женщинами с УПР и исходом в СР. У беременных с исходом в ПР по истечении 48 часов от начала лечения наблюдается снижение частоты низких показателей и увеличение частоты средних показателей по сравнению с женщинами с ПР в течение 48 часов от начала терапии.

Проведена оценка информативности показателей продукции регуляторных газов в отношении срока ПР при УПР при помощи ROC-анализа. Определена значимость обоих этих показателей для прогнозирования развития ПР при УПР на фоне токолитической терапии в течение первых 48 ч после начала лечения.

В последние годы возвращается интерес к использованию донаторов оксида азота для терапии ПР [295], обсуждается потенциальная эффективность донации L-аргинина во время беременности для профилактики ПР [386]. Предложена концепция, что опосредованное оксидом азота (NO) S-нитрозирование белка является неотъемлемой частью расслабления ткани, причем, ведущую роль играет модификация белка Connexin-43 [372].

Отсутствие исчерпывающей информации об этиологии и патогенезе УПР обусловлено многофакторностью развития данного осложнения беременности. Реализация факторов, индуцирующих развитие ПР, происходит в рамках функциональной системы «мать-плацента-плод». Патоморфологические изменения, развивающиеся при этом в плаценте, являются отражением патологии матери и

осложнений беременности, а также тесным образом связаны с гестационными особенностями плаценты.

По результатам комплексного морфологического исследования плацент нами установлено, что УПР с исходом в ПР сопровождаются нарушениями имплантации и плацентации в виде аномалий формы (8,7%), краевого прикрепления пуповины (13,1%) и гипоплазии плацент (27,5%). При УПР с исходом в СР и ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации дефицит массы плацент не превышал 30%. С максимальной частотой (50% случаев) гипоплазия плацент с дефицитом массы более 30% была диагностирована при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. Аномалии прикрепления пупочного канатика при данном исходе беременности сочетались с гипоплазией вартонова студня, наличием ложных узлов пуповины и извитым ходом сосудов в них. Формирование указанных выше blastopathies с отсроченным клиническим эффектом обусловлено неполноценной гравидарной перестройкой эндометрия, одной из основных причин развития которой являются инфекционно-воспалительные заболевания органов репродуктивной системы, в т.ч. и хронический эндометрит [69, 153].

По нашим данным из патоморфологических изменений в плацентах женщин при УПР развиваются расстройства гемоциркуляции, инфекционно-воспалительные изменения и нарушения дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона, что не противоречит результатам многочисленных исследований, посвященных изучению данной проблемы. При этом лишь в единичных работах содержатся сведения об особенностях структурной перестройки в плацентах при ПР. [85, 93].

По результатам проведенных нами исследований установлено, что ведущее место в структуре патоморфологических изменений в плацентах при УПР занимают материнские и плодовые сосудистые поражения в виде инфарктов ворсин, тромбоза межворсинчатого пространства, интрадецидуальных кровоизлияний и фетальной мальперфузии, которые чаще диагностировались при ПР в 34⁰-36⁶ не-

дель гестации. Аналогичные морфологические признаки повреждения фето-плацентарного комплекса при неинфекционных факторах риска ПР детализированы в работах Савицкой В.М. и др. [153]. Хронические расстройства маточно-плацентарного кровообращения, по нашим данным, при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации сочетались с острыми нарушениями артериальной гемоциркуляции в виде ПОНРП преимущественно центральной и парамаргинальной локализации. Подобная локализация нарушений маточно-плацентарного кровотока подтверждает их значимость в морфогенезе плацентарной недостаточности [28].

Развитие острых и хронических нарушений материнского кровотока в плацентах женщин как при ПР в 22⁰-33⁶ недели, так и при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации патогенетически связано со стенозом артерий и дилатацией вен стволых ворсин I и II порядков. Проявления фетальной мальперфузии чаще определялись в плацентах при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации и сопровождалась задержкой роста плода в 14,4 % случаев.

Важную роль в развитии нарушений как материнской, так и плодовой гемоциркуляции при УПР с исходом в ПР играют особенности гемостатической функции структурных компонентов плаценты. Во время беременности складывается многокомпонентная сбалансированная система гемостаза. Состояние гиперкоагуляции омывающей ворсины материнской крови нейтрализуется многими плацентарными факторами, в т.ч. и аннексином V, плацентарным антикоагулянтным протеином I. По аналогии с кровеносными сосудами поверхностная зона синцитиотрофобласта ворсин (гликокаликс, микроворсинки и плацентарные антикоагуляционные факторы) выполняет роль эндотелия, создавая целостные и высокоэффективные пути циркуляции материнской крови в МВП. Основные проявления нарушений гемостаза в плацентах исследуемых групп ассоциируются с развитием тромбоза МВП, интрадецидуальных кровоизлияний, инфарктов ворсин и формированием крупноочаговых афункциональных зон за счет повышенного отложения фибрина и фибриноида в участках некроза СТБ промежуточных и терминальных

ворсин. Установлено, что клетки синцитиотрофобласта длительно экспонируют на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды. Естественный плацентарный антикоагулянт - аннексин V связывает фосфолипиды и ингибирует развитие тромбоза. Процессы тромбообразования препятствуют полноценной инвазии цитотрофобласта и способствуют развитию дефектов плацентации [38, 243].

При иммуногистохимическом исследовании образцов плаценты максимальная экспрессия аннексина V выявлена в СТБ терминальных и промежуточных ворсин плацент при УПР с исходом в СР, минимальная с двукратным снижением ИЭ аннексина V - в плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. Немногочисленные редко расположенные ДАВ позитивные включения аннексина V выявлялись в эпителии ворсинчатого хориона плацент при УПР с исходом в ПР и сопровождалась полуторократным снижением индекса экспрессии аннексина V по сравнению с аналогичным параметром в группе контроля и группе плацент при УПР с исходом в СР. Выявленная динамика экспрессии аннексина V в плацентах при различных исходах ПР сочеталась с острыми нарушениями гемоциркуляции при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации и хроническими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации.

Гемодинамические нарушения в плацентах женщин с ПР в отличие от плацент при УПР с исходом в СР, сочетались с иммуновоспалительными изменениями. Воспаление в структурах ворсинчатого хориона чаще определялось в группе плацент при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации с преимущественной локализацией воспалительных изменений в сосудисто-стромальном компоненте ворсинчатого дерева с развитием виллита промежуточных, терминальных ворсин неуточненной этиологии и последующим нарушением целостности эпителиального покрова ворсинчатого хориона – структурной основы регуляции гемостаза на локальном уровне. В работах ряда исследователей подтверждается этиопатогенетическая значимость инфекционного (вирусно-бактериального) фактора в развитии ПР с частотой инфицирования последа при ПР в 22-28 недель в 100% и при родах в 28-

36 недель - в 97,0% случаев. Кроме того, авторы отмечают при ПР более высокую частоту реализации восходящего инфицирования последа и нарушения биоценоза влагалища [24, 54, 216, 221]. Белоусова В.С. с соавторами (2020 г.) указывают на возможность развития воспаления в плаценте при ПР за счет активации toll-подобных рецепторов даже при отсутствии очага воспаления [110].

На ультраструктурном уровне в плацентах женщин при ПР отмечается разрежение слоя микроворсинок, их фрагментация, вакуолизация, некроз и отторжение микровиллей в МВП с фокальным и очаговым оголением дистальной поверхности синцитиотрофобласта ворсин вплоть до полного отсутствия микровиллей. Выраженность гемодинамических изменений и ультраструктурных повреждений микроворсинок в плацентах женщин с ПР в отличие от плацент при родах в срок мы связываем с воспалением в элементах ворсинчатого хориона, в частности, с развитием виллита неуточненной этиологии. В зонах алопеций СТБ нарушается выведение синтезируемого субстрата, что приводит к дилатации и вакуолизации цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР). В плацентах при УПР с исходом в СР отмечается компенсаторная гиперплазия микровиллей, митохондрий с сохраненными, параллельно ориентированными тубулярными кристаллами и расширенных плотно упакованных цистерн ГЭР. Подобная ультраструктурная перестройка в СТБ свидетельствует о повышении активности метаболических процессов. В работах Байбекова И.М. с соавторами (2019 г.) повышенная вакуолизация СТБ и полиморфизм микроворсинок отмечаются при хронических нарушениях маточно-плацентарного кровообращения, но без детализации гестационных особенностей ультраструктурной перестройки СТБ в зависимости от исходов беременности [7].

Воспаление в плаценте явилось одной из основных причин нарушения созревания ворсинчатого хориона: диссоциированное созревание котиледонов, вариант промежуточных незрелых ворсин и недоразвитие специализированных терминальных ворсин. Указанные варианты нарушения дифференцировки сосу-

дисто - стромального компонента ворсинчатого хориона являются наиболее значимым этиологическим фактором преждевременных родов, составляют структурную основу нарушений метаболических процессов в плаценте и приводят к развитию хронической плацентарной недостаточности [153].

Исход беременности при угрозе преждевременных родов помимо этиопатогенетических факторов тесным образом связан с развитием процессов адаптации и компенсации. В плацентах при УПР компенсаторные процессы в виде гиперплазии терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран были сформированы лишь в 20-30% случаев. Компенсаторные реакции в плацентах при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации определялись в единичных плацентах и были представлены мелкоочаговой гиперплазией терминальных ворсин и слабо выраженной гиперплазией капилляров в них. А при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран была выявлена в более, чем половине случаев (от 57% до 71%). Данный факт определяет значимость гестационного фактора в развитии компенсаторных процессов в плаценте.

При УПР с исходом в ПР происходит срыв адаптации фетоплацентарного комплекса. В результате снижения уровня ключевых компенсаторных факторов (VEGF и eNOS) в плаценте нарушается маточно-плацентарный кровоток с гиповаскуляризацией, склерозом промежуточных и терминальных ворсин с последующим развитием хронической плацентарной недостаточности. Происходит неблагоприятное перераспределение количества ворсин за счет снижения уровня терминальных и увеличения числа склерозированных незрелых промежуточных ворсин. Немало исследований, в т.ч. и клинико-морфологической направленности, посвящено анализу патоморфологических изменений в плацентах при ПР [22, 40, 91, 152], но лишь в единичных работах приводится анализ морфологического субстрата плацентарной недостаточности у женщин при различных исходах беременности, осложненной УПР [153].

При анализе компенсаторных процессов и их сопоставлении с патоморфологическими изменениями в плацентах в зависимости от срока ПР компенсированный вариант ХПН выявлен в половине случаев при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации и лишь в 1/3 случаев при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. Субкомпенсированная стадия ХПН в 56,5% случаев диагностирована в группе плацент, полученных при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации. Декомпенсированная стадия ХПН выявлена в единичных случаях при данном исходе УПР. Частота острой плацентарной недостаточности, морфологическим субстратом которой явилась острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, составила 13,04%.

Таким образом, основными патоморфологическими признаками хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при УПР с исходом в ПР являются гипоплазия плацент, материнские сосудистые поражения на фоне снижения индекса экспрессии аннексина V, VEGF-A и eNOS в сочетании с фетальной мальперфузией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона. Компенсаторная гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин, синцитиокапиллярных мембран, а также микровиллей, рибосом, структур комплекса Гольджи и митохондрий синцитиотрофобласта ворсинчатого хориона в сочетании с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS составляют структурную основу хронической компенсированной ПН и обеспечивают адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности при УПР с исходом в СР.

Хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона, гиповаскуляризация ворсин с минимальным индексом экспрессии VEGF-A и аннексина V при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации ассоциировались с развитием хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, основными ультраструктурными признаками которой явились субтотальная вакуолизация цистерн гранулярного эндоплазматиче-

ского ретикулума, деструктивные изменения синцитиотрофобласта ворсин от очагового до тотального оголения апикальной поверхности синцития с последующим формированием в зонах алопеций тромбов.

Развитие хронической плацентарной недостаточности при ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации определяют инфаркты ворсин, тромбоз межворсинчатого пространства и фетальная мальперфузия, а также морфо-функциональное истощение трофобласта в сочетании с низкой экспрессией VEGF-A и eNOS.

Структурную основу ХПН при ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации составили хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудистого и стромального компонентов ворсинчатого хориона и гиповаскуляризацией ворсин, а также повышенное отложение фибрина и фибриноида в зонах некроза эпителия ворсин на фоне минимальных процессов компенсации. Перечисленные структурные повреждения в сочетании с отдаленными последствиями нарушений рецепторного аппарата, приводят к развитию хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности, провоцирующей развитие ПР в сроке 22⁰-33⁶ недели гестации.

При ПР в 34⁰-36⁶ недель гестации в плацентах диагностируются материнские и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии на фоне замедленной дифференцировки ворсин. Перечисленные выше патоморфологические изменения в плаценте следует рассматривать как плацентарные факторы ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности.

Таким образом, совокупность полученных нами данных свидетельствует о том, что триггером УПР и реализации их в ПР являются воспалительные и сосудистые изменения в плаценте на фоне активации гемостаза и уменьшения тормозящих влияний симпато-адреналовой системы на сократительную активность матки в сочетании с особенностями генотипа (рис. 11.1).



Рис.11.1. Схема патогенеза угрожающих преждевременных родов

Ряд изученных в работе лабораторных и инструментальных показателей продемонстрировал определенную диагностическую и прогностическую значимость. На основании этих данных предлагаются новые диагностические критерии угрожающих преждевременных родов и способы прогнозирования спонтанных преждевременных родов, начиная с ранних сроков беременности, и прогнозирования спонтанных преждевременных родов при угрожающих преждевременных родах в целом (рис. 11.2) и в течение 48 ч после начала токолитической терапии (рис. 11.3).



Рис.11.2. Новые диагностические критерии угрожающих преждевременных родов и способы прогнозирования спонтанных преждевременных родов, начиная с ранних сроков беременности, и прогнозирования спонтанных преждевременных родов при угрожающих преждевременных родах



Рис.11.3. Новые способы прогнозирования преждевременных родов в течение 48 часов после начала токолитической терапии угрожающих преждевременных родов

ВЫВОДЫ

1. По результатам клинико-эпидемиологического исследования установлено, что по данным акушерско-гинекологического анамнеза наиболее значимыми факторами риска УПР, определяемыми в ранние сроки беременности, являются: многоплодная беременность (ОШ 6,70), беременность в результате ЭКО (ОШ 5,74), УПР в анамнезе (ОШ 5,47), лейомиома матки (ОШ 4,51), ПР в анамнезе (ОШ 2,97), бесплодие в анамнезе (ОШ 2,52), генитальный эндометриоз (ОШ 1,98), угрожающий аборт в анамнезе (ОШ 1,88), медицинские аборты (ОШ 1,62) и повторная беременность (ОШ 1,54).

Факторы риска СПР, выявляемые в ранние сроки беременности, преимущественно совпадают с факторами риска УПР, но к ним добавляются рождение беременной женщины недоношенной (ОШ 2,44), табакокурение (ОШ 2,24), отсутствие контрацепции (ОШ 1,69).

По результатам клинического исследования факторами риска СПР у женщин с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии на фоне токолитической терапии являются: вагинит в I триместре (ОШ 16,6), тревожный тип гестационной доминанты (ОШ 4,72), статус безработной у женщины (ОШ 4,72), незарегистрированный брак (ОШ 4,31), применение ВМС (ОШ 3,92), среднее образование (ОШ 3,72), неудовлетворительные бытовые условия семьи (ОШ 3,34), вибрация на рабочем месте (ОШ 3,25), варикозная болезнь (ОШ 3,25), отсутствие контрацепции (ОШ 3,00).

2. У женщин с УПР, независимо от срока беременности, наблюдается снижение активности симпато-адреналовой системы, подтверждающееся показателями ВРС, результатами исследования вызванных кожных симпатических потенциалов, повышением температуры кожи передней брюшной стенки, снижением продукции адреналина и норадреналина.

3. У женщин с УПР увеличены амплитудные и спектральные показатели

электрогистерографии по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Установлено, что эффективность токолитической терапии с использованием селективного β_2 -адреномиметика (гексопреналина сульфата) ассоциирована с более высокими исходными показателями ЭГГ. У беременных с УПР, у которых развиваются ПР в течение 48 часов от начала токолитической терапии, показатели ЭГГ возрастают в течение первых 2 часов в отличие от женщин, у которых в дальнейшем происходят ПР после 48 часов токолитической терапии или роды в сроке доношенной беременности. Эти изменения не зависят от срока беременности.

4. У беременных с УПР по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности наблюдаются изменения состояния гемостаза, проявляющиеся умеренной гиперкоагуляцией по данным клоттинговых тестов в сочетании с повышением активности фактора фон Виллебранда и усилением фибринолиза. Эти изменения менее выражены у беременных с УПР, у которых на фоне токолитической терапии ПР происходили через 48 часов и позже от момента начала сохраняющей терапии по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 часов. Выявленные изменения не зависят от срока беременности.

5. У женщин с УПР чаще, чем в группе женщин с неосложненным течением беременности, в генах системы гемостаза присутствуют аллели *F13A1* 103G и *PAI-1* (-675)4G; в генах, контролирующих состояние сосудистой стенки, - аллели *AGT* 704C и *AGT* 521T и генотип *CYP11B2* (-344)C/T. Установлено отсутствие значимой связи между изученными полиморфизмами генов и исходом беременности при УПР, а также сроком возникновения СПР.

6. У пациенток с УПР наблюдается увеличение концентрации в сыворотке крови конечных продуктов оксида азота и уменьшение концентрации сероводорода по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. Более высокая концентрация сероводорода выявлялась у беременных с УПР, у которых на фоне токолитической терапии беременность пролонгировалась

на 48 часов и более, по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 часов.

7. У женщин с УПР и исходом в ПР выявленная гипоплазия плацент, материнские сосудистые поражения на фоне двукратного снижения индекса экспрессии аннексина V и eNOS в сочетании с фетальной мальперфузией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона составляют структурную основу хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. В плацентах женщин с УПР и исходом в СР определяется компенсаторная гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин, синцитиокапиллярных мембран, а также микровиллей и митохондрий синцитиотрофобласта ворсинчатого хориона. Сочетание компенсаторных процессов с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS обеспечивают адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности.

8. При ПР в 22⁰-33⁶ недели гестации выявленный хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудисто - стромального компонента ворсинчатого хориона, гиповаскуляризация ворсин с минимальным индексом экспрессии VEGF-A и аннексина V ассоциированы с развитием хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. При ПР в 34⁰-36⁶ недель беременности в плацентах обнаружены материнские и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии на фоне низкой экспрессии VEGF-A и eNOS.

9. Установлена значимость определения показателей продукции оксида азота, средней температуры кожи передней брюшной стенки, концентрации норадреналина в плазме крови в диагностике УПР. Определена значимость показателей продукции оксида азота и резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину C в прогнозировании СПР при УПР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам женской консультации для формирования групп риска на УПР у беременных, вставших на учет до 12 недель беременности, предлагается учитывать следующие факторы риска: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, УПР в анамнезе, лейомиома матки, ПР в анамнезе, бесплодие в анамнезе, генитальный эндометриоз, угрожающий аборт в анамнезе, медицинские аборт и повторная беременность. При прогнозировании риска СПР необходимо дополнительно учитывать такие факторы, как рождение беременной недоношенной, табакокурение, отсутствие контрацепции до беременности. Вышеперечисленные факторы следует учитывать при проведении программ прегравидарной подготовки.

2. Для практического использования прогностической модели СПР предлагается программа для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель».

3. Врачам акушерских стационаров для формирования группы риска СПР у беременных с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии предлагается учитывать следующие факторы риска: вагинит в I триместре, тревожный тип гестационной доминанты, статус безработной у женщины, незарегистрированный брак, применение ВМС, среднее образование, неудовлетворительные бытовые условия семьи, вибрация на рабочем месте, варикозная болезнь, отсутствие контрацепции.

4. Для подтверждения диагноза УПР врачам акушерских стационаров предлагается использовать новые критерии: показатель мощности спектра ВРС $< 2287 \text{ мс}^2/\text{Гц}$, средняя температура кожи передней брюшной стенки $> 32,3^\circ\text{C}$, содержание нитрат-ионов в цельной периферической венозной крови $> 1,15 \text{ мМ/л}$, концентрация адреналина в плазме крови $\leq 43,8 \text{ нг/мл}$, концентрация норадреналина в плазме крови $\leq 167,6 \text{ пг/мл}$ в плазме крови.

5. Для прогнозирования исхода УПР и оценки эффективности токолитической терапии гексопреналина сульфатом врачам акушерских стационаров дополнительно предлагается оценивать биоэлектрическую активность матки при помо-

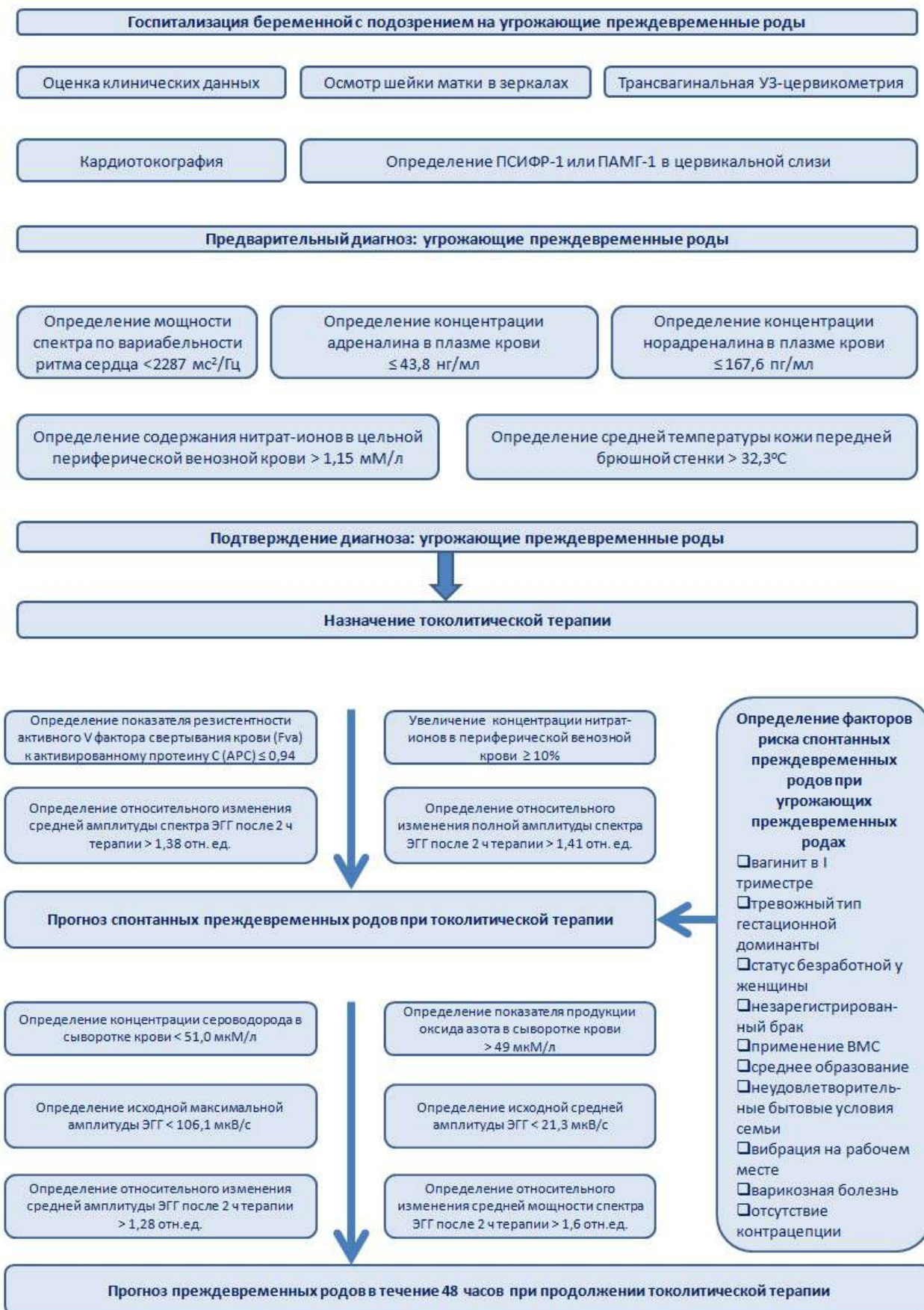
щи метода ЭГГ. При проведении ЭГГ рекомендуется использовать разработанные нами специальные устройства для фиксации электрических датчиков с учетом срока беременности. Прогнозирование ПР при УПР возможно при увеличении средней амплитуды спектра ЭГГ $> 1,38$ отн. ед. и полной амплитуды спектра ЭГГ $> 1,41$ отн. ед. после 2 ч терапии. Для прогнозирования ПР при УПР предлагается использовать лабораторные показатели: резистентность активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину C (APC) $\leq 0,94$ и увеличение концентрации нитрат-ионов в периферической венозной крови в динамике $\geq 10\%$. При выполнении одного из этих критериев необходимо рассмотреть возможность продолжения токолитической терапии после 48 часов от ее начала.

6. Увеличение показателей ЭГГ в течение первых 2 часов от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом позволяет прогнозировать ПР в первые 48 часов от начала терапии: относительные изменения средней амплитуды $> 1,28$ отн.ед. и средней мощности спектра $> 1,6$ отн.ед. после 2 ч терапии. ПР в течение 48 часов от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом можно прогнозировать при исходно более низких амплитудных показателях ЭГГ: максимальная амплитуда ЭГГ $< 106,1$ мкВ/с и средняя амплитуда ЭГГ $< 21,3$ мкВ/с.

7. При анализе результатов патоморфологического исследования плацент у женщин с СПР необходимо обращать внимание на наличие хронического воспаления, и программу прегравидарной подготовки при планировании следующей беременности проводить с учетом определения возбудителей урогенитальных инфекций с последующей терапией, направленной на их эрадикацию.

8. В целях диагностики УПР и прогнозирования СПР предлагается использовать расширенный алгоритм, сочетающий в себе как общепринятые методы, предусмотренные национальными клиническими рекомендациями по ПР, так и разработанные в ходе нашего исследования, способы диагностики УПР и прогнозирования СПР:

Алгоритм диагностики УПР и прогнозирования СПР



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ – аденозиндифосфат
АФП – альфа-фетопротеин
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВМС – внутриматочная спираль
ВНС – вегетативная нервная система
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВРС – вариабельность ритма сердца
ВУИ – внутриутробное инфицирование
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденных
ГВ – гестационный возраст
ГЭР – гранулярный эндоплазматический ретикулум
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ – доверительный интервал
ЖК – женская консультация
ЗРП – задержка роста плода
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
ИЭ – индекс экспрессии
МВП – межворсинчатые пространства
НМТ – низкая масса тела
ОНМТ – очень низкая масса тела
ООО – открытое овальное окно
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма
ОФК – открытые фетальные коммуникации

ОШ – отношение шансов

ПКГД – психологический компонент гестационной доминанты

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы

ПР – преждевременные роды

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс синдром

РКФМ – растворимые комплексы фибриномера

СКМ – синцитиокапиллярные мембраны

СПР – спонтанные преждевременные роды

СР – своевременные роды

СТБ – синцитиотрофобласт

ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия

УПР – угрожающие преждевременные роды

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ХПН – хроническая плацентарная недостаточность

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦТБ – цитотрофобласт

ЭГГ – электрогистерография, электрогистерограмма

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

cffDNA – внеклеточная фетальная ДНК

ДАВ – диаминобензидиновые включения

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

NPY – нейропептид Y

PAPP-A – ассоциированный с беременностью протеин А плазмы

VEGF-A – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под редакцией Г. М. Савельевой [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с. (Серия «Национальные руководства»).
2. Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода / Т. Б. Третьякова, Н. С. Демченко, Н. В. Путилова, С. А. Ажибеков // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 122–128. – DOI: 10.17116/repro201925031122.
3. Анализ образа жизни, питания и социально-гигиенических факторов в развитии нарушений беременности / И. О. Маринкин, Т. М. Соколова, В. М. Кулешов [и др.] // Journal of siberian medical sciences. – 2019. – № 2. – С. 4–17. – DOI:10.31549/2542-1174-2019-2-4-17.
4. Анализ перинатальных исходов при очень ранних преждевременных родах / О. Ф. Серова, И. В. Чернигова, Л. В. Седая, Н. В. Шутикова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 32–36.
5. Анохова, Л. И. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов у женщин с преждевременными родами / Л. И. Анохова, Т. Е. Белокрыницкая, Н. Н. Страмбовская // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2(110). – С. 52–55.
6. Баев, О. Р. Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, А. О. Карапетян // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 46–50.
7. Байбеков, И. М. Ультраструктура синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности / И. М. Байбеков, Н. М. Умарова, Н. И. Любчич // АГ-инфо. – 2019. – № 1. – С. 45–48.
8. Баркаган, З. С. Методология диагностики и дифференцированной терапии антифосфолипидного синдрома / З. С. Баркаган, Г. В. Сердюк, А. П. Момот //

Проблемы патологии системы гемостаза. – Барнаул : Изд-во Алтайвитамины, 2007. – С. 23–29.

9. Башмакова, Н. В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома / Н. В. Башмакова, Н. В. Путилова, Л. А. Крысова. – Екатеринбург, 2007. – 190 с.

10. Белоцерковцева, Л. Д. Преждевременные роды. Кому помогут токолитики? / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, С. Е. Иванников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 12–16.

11. Блесманович, А. Е. Внутриматочная контрацепция : плюсы и минусы современного применения / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 9. – С. 159–163.

12. Бообекова, А. А. Течение беременности у женщин с хроническим пиелонефритом / А. А. Бообекова, Ч. К. Калканбаева, Э. К. Исаева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2018. – № 1. – С. 120–122.

13. Буштырева, И. О. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности / И. О. Буштырева, Н. Б. Кузнецова, Е. И. Пелогейна // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 84–89.

14. Винокурова, Е. А. Профилактика преждевременных родов прогестинами у женщин с преждевременными родами в анамнезе / Е. А. Винокурова, Н. В. Башмакова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 92–97.

15. Витамин D и его рецепторы в патогенезе акушерских осложнений : современный взгляд на проблему / Ф. У. Рамазанова, М. Б. Хамошина, О. О. Гигани, М. С. Тулупова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 3(29). – С. 75–80.

16. Влияние гестационного пиелонефрита на течение и исход беременности / А. А. Плеханов, Н. Ф. Хворостухина, Н. Н. Степанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 147.
17. Влияние дефицита массы тела на течение беременности и родов / Т. Г. Денисова, Е. Н. Грузинова, Л. И. Герасимова [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2018. – № 3. – С. 72–82.
18. Влияние полиморфизма гена ADRB2 на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии β 2-адрено-миметиками у беременных с преждевременными родами / Г. Ф. Проклова, Р. А. Чилова, Е. А. Сокова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 3. – С. 194–197.
19. Возможности анализа индивидуальной адренореактивности организма для оценки факторов риска тромбогенеза / Э. Ф. Баринов, М. М. Лам, О. Л. Максименко [и др.] // Университетская клиника. – 2018. – Т. 2, № 27. – С. 17–22.
20. Возможности прогнозирования преждевременных родов путем определения содержания митохондриальной ДНК и структурно-функционального белка VDAC1 / В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, М. Ю. Высоких [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 58–65.
21. Волков, В. Г. Пренатальный стресс как фактор риска преждевременных родов / В. Г. Волков, А. А. Бадаева, А. В. Бадаева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5. – С. 143.
22. Волкова, Е. В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В.Волкова, Ю.В. Копылова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 2. – С. 29–33.
23. Воробьева, А. А. Влияние вредных производственных факторов на репродуктивное здоровье работников химических производств / А. А. Воробьева, Е. М. Власова, И. В. Лешкова // Санитарный врач. – 2020. – № 8. – С. 27–35.

24. Воспалительно-иммунные процессы в последе: оценка течения постнатального и пуэрпериального периодов / Л. И. Анохова, Т. Е. Белокриницкая, Д. А. Тарбаева, Ю. Н. Смоляков // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 128–136.
25. Гайворонский, И. В. Нормальная анатомия человека : учебник. В 2-х томах. Т. 1 / И. В. Гайворонский. – 10-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2020. – 567 с.
26. Генетические факторы развития преэклампсии / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, Е. А. Рокотянская [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13–16.
27. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов, А. С. Глотов, Т. Э. Иващенко [и др.]. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство Н-Л», 2009. – 528 с.
28. Глуховец, Б. И. Патология последа // Б. И. Глуховец, Н. Г. Глуховец. – Санкт-Петербург : Грааль, 2002. – 448 с.
29. Гугуева, А. В. Генетические полиморфизмы как фактор риска развития осложнений в системе мать-плацента-плод / А. В. Гугуева, И. О. Буштырева, В. В. Чернавский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 34–38.
30. Гуреева, Л. В. Влияние клиничко-анамнестических факторов риска преждевременных родов на исход беременности в зависимости от индекса массы тела у пациенток / Л. В. Гуреева, О. М. Чистякова, О. В. Радьков // Тверской медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 16–25.
31. Гусейнова, З. С. Роль миомы матки в нарушении репродуктивной функции / З. С. Гусейнова // Медицинские новости. – 2020. – № 12. – С. 79–82.
32. Добряков, И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – Санкт-Петербург : Питер, 2010. – 234 с.

33. Дядичкина, О. В. Факторы риска развития преждевременных родов в Республике Беларусь / О. В. Дядичкина, Л. Е. Радецкая, С. Н. Занько // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 3. – С. 31–36.
34. Дядичкина, О. В. Шкала оценки риска развития спонтанных преждевременных родов / О. В. Дядичкина, Л. Е. Радецкая // *Медицинские новости*. – 2016. – № 2. – С. 72–75.
35. Дятлов, Г. И. Особенности ультраструктуры маточно-плацентарной области при беременности, осложненной хориоамнионитом / Г. И. Дятлов, В. И. Герасимов // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 181–187.
36. Жук, С. И. Лечение беременных с угрозой преждевременных родов на фоне тромбофилических расстройств / С. И. Жук, И. В. Ус // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 1(107). – С. 75–80.
37. Жук, С. И. Состояние плода у беременных с угрозой преждевременных родов на фоне тромбофилических расстройств после проведения противотромботической терапии / С. И. Жук, И. В. Ус // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 3(109). – С. 36–39. – DOI: 10.15574/HW.2016.109.36.
38. Захаров, С. М. Гиперкоагуляционные состояния и беременность / С. М. Захаров, М. А. Чечнева, Т. С. Будыкина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 33–37.
39. Здоровье детей, рожденных от матерей, перенесших угрозу прерывания беременности / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 27–32.
40. Зенкина, В. Г. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации / В. Г. Зенкина, В. А. Сахоненко, И. С. Зенкин // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 6. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29321>. (дата обращения: 05.04.2021).

41. Иммуногистохимические методы: руководство / ed. by George L. Kumar, Lars Rudbeck.: ДАКО; перевод с английского под редакцией Г. А. Франка, П. Г. Малькова. – Москва, 2011. – 224 с.
42. Индивидуальные особенности изменения показателей свертывания крови у небеременных и беременных женщин под влиянием оксида азота *in vitro* / М. М. Клычева, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко, О. Г. Ситникова // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 38–41.
43. Интегральная оценка маркеров локального инфекционно-воспалительного процесса у женщин с преждевременными родами при многоплодной беременности / О. В. Косякова, О. Н. Беспалова, О. В. Будиловская, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 49–60.
44. Информационный ресурс Medscape. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/260998-overview>. (дата обращения: 05.04.2021).
45. Кан, Н. Е. Натуральный микронизированный прогестерон в комплексной терапии угрожающих преждевременных родов / Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, Н. А. Ломова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 2(20). – С. 83–87.
46. Карапетян, А. О. Роль внеклеточной ДНК плода в прогнозировании больших акушерских синдромов / А. О. Карапетян, М. О. Баева, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 4. – С. 10–15.
47. Клещеногов, С. А. Нейровегетативные корреляты угрожающих преждевременных родов по данным variability ритма сердца матери / С. А. Клещеногов // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 2. – С. 105–110.
48. Климато-географические и клинические особенности преждевременных родов / Т. А. Обоскалова, А. В. Ротару, Е. А. Росюк, М. К. Киселёва // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 6. – С. 12–19.

49. Клинико-иммунологические особенности беременных с привычным невынашиванием в анамнезе / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Н. В. Крошкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 35–39.
50. Клинико-патоморфологическое исследование плацентарной недостаточности при латентной микст-инфекции / И. О. Маринкин, С. В. Айдагулова, Т. М. Жорник [и др.] // Медицинские и фармацевтические науки. – 2012. – № 4. – С. 24–25.
51. Клинико-фармакологические аспекты применения некоторых токолитических препаратов у беременных с угрозой преждевременных родов / Е. А. Сокова, Р. А. Чилова, О. А. Демидова, К. О. Акопов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 162–166.
52. Клиническое руководство клиники MAYO. – URL: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/preterm-labor/symptoms-causes/syc-20376842>. (дата обращения: 05.04.2021).
53. Кожный симпатический вызванный потенциал при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях / Д. В. И, Т. Н. Проскокова, Е. С. Шулятицкая, А. М. Хелимский // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – № 3. – С. 55–58.
54. Колобов, А. В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А. В. Колобов, А. И. Меркулова, В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 47–52.
55. Колобова, А. В. Особенности содержания SRAGE, лиганда S100B и цитокина TGFB1 в зависимости от перинатальной патологии у женщин, перенесших угрозу преждевременных родов в 22-27 недель / А. В. Колобова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2(57). – С. 57–61.

56. Комарова, С. В. Психоэмоциональное напряжение как фактор риска нарушений репродуктивного здоровья / С. В. Комарова // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 794–796.
57. Коротких, И. Н. Анализ факторов риска, влияющих на осложненное течение беременности и исходы родов у женщин с миомой матки / И. Н. Коротких, Т. Н. Лаптева, И. Ю. Кураносова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 40–44. – DOI: 10.25987/VSTU.2019.18.1.006.
58. Купина, А. Д. Возможные побочные эффекты и осложнения при применении внутриматочных контрацептивов / А. Д. Купина, Ю. А. Петров, А. Е. Шаталов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 10. – С. 132–136.
59. Лебедев, В. И. Региональные факторы соматической отягощенности беременных и дородовые факторы риска ретинопатии недоношенных в алтайском крае / В. И. Лебедев // Российская педиатрическая офтальмология. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 5–10.
60. Линченко, Н. А. Современный взгляд на возможные риски возникновения истмико-цервикальной недостаточности / Н. А. Линченко // Аспирантский Вестник Поволжья. – 2013. – № 5–6. – С. 94–95.
61. Любчич, Н. И. Состояние системы гемостаза при преждевременных родах у женщин с тромбофилией / Н. И. Любчич // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 2. – С. 101–103.
62. Макацария, А. Д. Антифосфолипидный синдром / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова. – Москва : Триада Х, 2007. – 450 с.
63. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 1064 с.

64. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования мистери) / З. С. Ходжаева, С. В. Дембовская, Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С. 37–43.
65. Медицинские и социальные аспекты преждевременных родов / И. И. Баранов, Ю. П. Скрипниченко, З. З. Токова, И. Н. Кузьмич // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 90–93.
66. Медяникова, И. В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции / И. В. Медяникова, Ж. В. Гудинов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 10–15.
67. Метод оценки адренореактивности организма (бета-АРМ) у беременных для прогнозирования течения родов / Л. В. Адамян, А. Н. Герасимов, Е. С. Ляшко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 91–97.
68. Микроскопическая техника : руководство / под редакцией Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – Москва : Медицина, 1996. – 544 с.
69. Милованов, А. П. Патология системы мать - плацента – плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – Москва : Медицина, 1999. – 448 с.
70. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново, 2002. – 288 с.
71. Мишарина, Л. В. Дифференцировка клеток памяти в популяции CD8⁺ лимфоцитов при угрозе преждевременных родов / Л. В. Мишарина, Н. Ю. Борзова, И. А. Васин // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № S. – С. 269.
72. Момот, А. П. Генетические тромбофилии и гестационные осложнения / А. П. Момот, М. Г. Николаева // Вестник гематологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 4–15.

73. Мурашко, А. В. Течение беременности и свертывающая система крови / А. В. Мурашко, Ю. С. Драпкина, Н. С. Королева // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 4. – С. 181–187.
74. Нагайцева, Е. А. Сравнительный анализ эхографических и морфологических изменений при плацентарной недостаточности / Е. А. Нагайцева, Н. С. Серова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 1. – С. 25–38.
75. Некоторые штрихи к медико-социальному портрету перво- и повторно-родящей беременной женщины / Е. Г. Гуменюк, А. В. Карпеченко, Т. Л. Кормачова [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 193–197.
76. Необходимость формирования групп риска на развитие преждевременных родов / Д. А. Набеева, А. А. Яценко, М. Ю. Кельдибеков [и др.] // Инновационная наука в глобализующемся мире. – 2020. – № 1(7). – С. 11–15.
77. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1130н от 20 октября 2020 года. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/566162019>. (дата обращения: 05.04.2021).
78. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Министерства здравоохранения РФ N 572н от 1 ноября 2012 г. – URL: <https://base.garant.ru/70352632/>. (дата обращения: 05.04.2021).
79. Оганов, Р. Г. Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 4–7.

80. Одинак, М. М. Вызванные кожные вегетативные потенциалы : методические указания / М. М. Одинак, С. А. Котельников, Е. Б. Шустов. – Санкт - Петербург; Иваново, 1999. – 49 с.
81. Оптимизация ведения беременных группы высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов / Ю. А. Семенов, В. Ф. Долгушина, М. Г. Москвичева, В. С. Чулков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 54–60.
82. Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах: клинические рекомендации (протокол лечения) / Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая, Е. М. Зеленина [и др.]. – М., 2015. – 16 с.
83. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза и факторы риска развития преждевременных родов / С. А. Яхьяева, З. А. Абусуева, М. И. Омарпашаева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 132–135.
84. Особенности вегетативной нервной системы по данным кожных симпатических вызванных потенциалов у больных с цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома / А. В. Чацкая, В. В. Гнездицкий, М. М. Танашян, О. С. Корепина // Вестник медицинского стоматологического института. – 2013. – Т. 3, № 26. – С. 37–47.
85. Особенности морфофункционального строения плаценты женщин с поздними преждевременными родами / Л. И. Кондакова, Ю. А. Шатилова, С. В. Федоренко [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – Вып. 1(73). – С. 25–27.
86. Особенности обмена катехоламинов при угрожающих ПР / Д. Г. Красникова, Т. Д. Большакова, Н. И. Романова, В. Ф. Тябенкова // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 5. – С. 41–44.
87. Особенности содержания растворимой формы рецептора для конечных продуктов гликозилирования при очень ранних угрожающих преждевременных родах / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 10. – С. 35–39.

88. Особенности состава амниотической жидкости у беременных высокого риска преждевременных родов / З. С. Ходжаева, К. А. Горина, К. Т. Муминова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 8. – С. 82–87.
89. Особенности течения беременности на фоне хронического пиелонефрита / Э. К. Жантайбекова, А. А. Бообекова, М. К. Байсалов, Ч. К. Калканбаева // *Евразийское научное объединение*. – 2020. – № 2–1(60). – С. 53–57.
90. Оценка психо-эмоционального состояния женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и угрозой преждевременных родов / Т. Ю. Бабич, Е. В. Садовая, Е. Ю. Юрченко, С. Р. Сулейманова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2018. – Т. 21, № 2–2. – С. 8–13.
91. 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.
92. Патология системы гемостаза при очень ранних преждевременных родах / Д. А. Зобова, Т. К. Парамонова, Н. А. Тюрина, С. А. Козлов // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 185–187.
93. Перепелица, С. А. Морфология плаценты при очень ранних преждевременных родах / С. А. Перепелица, А. М. Голубев, Е. Ф. Смердова // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 254–256.
94. Перетятко, Л. П. Морфологические изменения в последе при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / Л. П. Перетятко, Т. В. Стороженко // *Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2013. – № 1(11). – С. 171–174.
95. Перинатальные аспекты преждевременных родов : параллели между республикой Беларусь и Японией / И. А. Корбут, Т. Н. Захаренкова, Н. Томохико, Х. Такехико // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2018. – № 3. – С. 42–48.

96. Перинатальные потери на территории Московской области / О. Ф. Серова, Л. В. Седая, Н. В. Шутикова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2(22). – С. 26–30.
97. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань : Титул, 2004. – 456 с.
98. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2–2. – С. 160–165.
99. Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA И IL-4 повышает риск развития преждевременных родов / В. С. Белоусова, О. А. Свитич, Е. В. Тимохина [и др.] // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 9. – С. 1281–1288.
100. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами / Т. Е. Белокриницкая, Л. И. Анохова, Н. Н. Страмбовская [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 3(62). – С. 14–17.
101. Посисеева, Л. В. Белки репродуктивной системы человека в акушерстве и гинекологии / Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, Ю. С. Татаринов. – Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2006. – 238 с.
102. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, О. Б. Панина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 24–29. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-24-29.
103. Предикторы преждевременных родов: исследование "случай-контроль" / А. В. Сергеева, О. В. Ковалишена, Н. Ю. Каткова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 98–104. – DOI: 10.31631/2073-3046-201918-3-98-104.
104. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты : морфология и морфометрические параметры структурных компонентов базальной

децидуальной оболочки / Л. П. Перетятко, Т. В. Стороженко, Е. А. Курганова, С. Б. Назаров // Морфологические ведомости. – 2014. – № 2. – С. 55–63.

105. Преждевременная родовая деятельность. Какой токолитик использовать во время транспортировки? / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. В. Панкратов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 48–54.

106. Преждевременные роды: как управлять токолизом / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 102–107.

107. Преждевременные роды : клинические рекомендации (протокол) / Г.Т. Сухих, В. Н. Серов, Л. В. Адамян [и др.]. – Москва : Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2014. – 35 с.

108. Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол) / З. Г. Ходжаева, Р. Г. Шмаков, Л. В. Адамян [и др.] – Москва, 2020. – 53 с.

109. Преждевременные роды: новые возможности прогнозирования / И. О. Мусалаева, Е. В. Тарасенко, И. Н. Костин [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № S3(29). – С. 10–14.

110. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, О. А. Свитич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 82–87.

111. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К. А. Горина, З.С. Ходжаева, Д. М. Белоусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 12–19.

112. Преждевременные роды. Роль инфекции / Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов, Е. Р. Плеханова [и др.] // Врач. – 2021. – Т. 32, № 1. – С. 62–70.

113. Применение показателей комплексного биохимического скрининга в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности / Е. И. Кирпикова, И. О.

Макаров, Е. И. Боровкова, А. И. Щеголев // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 51, № 2.4. – С. 525–531.

114. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, М. С. Тулупова [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 5. – С. 74–82.

115. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности по результатам биохимического скрининга I триместра / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова, Е. И. Кирпикова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 55. – С. 52–59.

116. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК / А. М. Красный, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 86–91.

117. Прогностическая значимость антител к анексину-V в развитии осложненной беременности и родов / А. А. Тамразян, О. В. Макаров, С. Б. Керчелаева, М. В. Бурденко // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 366–372.

118. Проскокова, Т. Н. Кожный симпатический вызванный потенциал при аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксиях / Т. Н. Проскокова, Е. С. Шулятицкая, А. М. Хелимский // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2019. – № 3. – С. 55–58.

119. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмом генов тромбофилии / Е. М. Шифман, С. В. Баринов, В. Т. Долгих [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – № 1. – С. 24–28.

120. Психо-эмоциональный стресс как фактор риска нарушений состояния репродуктивного здоровья / Т. Г. Денисова, М. С. Денисов, С. В. Леженина [и др.] // Acta Medica Eurasica. – 2018. – № 1. – С. 15–21.

121. Путилова, Н. В. Новые подходы к прогнозированию и профилактике осложнений гестации у пациенток с тромбофилией / Н. В. Путилова // Вестник РУДН. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 193–200.
122. Радынова, С. Б. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / С. Б. Радынова, Е. А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 45.
123. Рачкова, О. В. Структурные и функциональные параметры хронической плацентарной недостаточности при преждевременных родах в 33-37 недель беременности / О. В. Рачкова, Л. П. Перетятко, Р. А. Кузнецов // VI Международный конгресс по репродуктивной медицине : сборник тезисов. (Москва, 17-20 января 2012 г.) / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России. – Москва, 2012. – С. 87–88.
124. Результаты исследования цервика-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами / Ю. Э. Доброхотова, К. Р. Бондаренко, А. Е. Гущин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 50–59.
125. Ремнева, О. В. Преждевременные роды: клинико-anamнестические особенности у представительниц русского и тувинского этносов / О. В. Ремнева, Н. М. Ховалыг, О. В. Колядо // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 42–47. – DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12003
126. Ремнева, О. В. Факторы риска преждевременных родов / О. В. Ремнева, О. В. Колядо, Н. М. Ховалыг // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 2. – С. 115–125.
127. Роль адренергического механизма в регуляции сократительной деятельности матки при беременности и в родах (обзор литературы) / С. Л. Дмитриева,

Г. Н. Ходырев, С. В. Хлыбова, В. И. Циркин // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 50–53.

128. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов / О. В. Косякова, О. Н. Беспалова, Ч. И. Сейидова, А. С. Глотов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 18–23.

129. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии / Л. В. Акуленко, С. Г. Цахилова, А. В. Дзансолова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 8–11.

130. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременных родов и преэклампсии / В. И. Щербаков, И. М. Поздняков, А. В. Ширинская, М. В. Волков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 15–21.

131. Рудаева, Е. В. Беременность, роды, здоровье новорожденных у матерей с дефицитом массы тела / Е. В. Рудаева // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2008. – № 3. – С. 120–121.

132. Рузиева, Н. Х. Причины и пути снижения преждевременных родов с использованием международных подходов / Н. Х. Рузиева, Л. А. Джаббарова, Ю. К. Джаббарова // Re-health journal. – 2021. – № 1(9). – С. 14–18.

133. Руководство к практическим занятиям по акушерству / под редакцией В. Е. Радзинского. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 656 с.

134. Сайт национального института здоровья США. – URL: https://www.nichd.nih.gov/health/topics/preterm/conditioninfo/who_risk. (дата обращения: 05.04.2021).

135. Современные возможности патогенетической терапии вагинальных инфекций при беременности / А. А. Балущкина, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, Д. Н. Кокоева // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 74–79.

136. Современные медико-социальные проблемы неонатологии / Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева, О. Л. Лукоянова [и др.]; под редакцией А. А. Баранова, Г. В. Яцык. – Москва : ПедиатрЪ, 2015. – 352 с.
137. Содержание внеклеточной ДНК плода в материнской крови и экспрессия ДНК-распознающих ZBP-1 рецепторов в структурах плаценты при преэклампсии и преждевременных родах / О. Р. Баев, А. О. Карапетян, Н.В. Низяева [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2019. – № 3. – С. 179–184.
138. Состояние плацент при гестационном пиелонефрите / С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненкова, И. Р. Абдуллина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1–1. – С. 1329.
139. Социально-гигиенический мониторинг в реализации региональной стратегии профилактики йодного дефицита / Л. А. Суплотова, Г. В. Шарухо, Л. С. Ковальжина, О. Б. Макарова // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 225–230. – DOI:10.18821/0016-9900-2019-98-2-225-230.
140. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов, О. А. Латышкевич [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 54–62.
141. Сравнение токолиза нифедипином и атозибаном при преждевременных родах / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, А. О. Карапетян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 50–56.
142. Структурные особенности плодных оболочек при преждевременных родах / Н. В. Низяева, А. О. Карапетян, М.Д. Гапаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 8. – С. 63–70.
143. Сумская, Г. Ф. Железодефицитные состояния у беременных / Г. Ф. Сумская, С. В. Фомичева // Здоровье женщины. – 2012. – № 5. – С. 32.

144. Сюсюка, В. Г. Течение беременности, родов и перинатальные исходы родоразрешения женщин с психоэмоциональными нарушениями, обусловленными тревожностью / В. Г. Сюсюка // Современная педиатрия. – 2016. – № 6. – С. 115–119.
145. Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией / И. В. Курносенко, М. В. Асташкина, В. Ф. Долгушина, Ю. А. Семёнов // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 6–10.
146. Талалаенко, Ю. А. Комплексная программа снижения рисков перинатальных осложнений у беременных с пиелонефритом / Ю. А. Талалаенко // Университетская клиника. – 2019. – Т. 31, № 2. – С. 26–33.
147. Таланова, И. Е. Содержание хемокинов у женщин с угрожающими преждевременными родами / И. Е. Таланова, Н. Ю. Борзова, Н. Ю. Сотникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 32–37.
148. Тетрашвили, Н. К. Программа обследования и предгестационной подготовки пациенток с привычным выкидышем / Н. К. Тетрашвили, А. А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 87–91.
149. Течение и исход беременности при рецидивирующей ретрохориальной гематоме / А. Кузнецов, А. Мартиросова, И. Игнатко, А. Родионова // Врач. – 2019. – Т. 30, № 9. – С. 18–23. – DOI: 10.29296/25877305-2019-09-03.
150. Уикли, Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. – Москва : Мир, 1975. – 259 с.
151. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода / Н. В. Низяева, Э. Ю. Амирасланов, Н. А. Ломова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 97–106.
152. Ульянина, Е. В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития

плода / Е. В. Ульянина, И. Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 220–223.

153. Факторы риска преждевременных родов / В. М. Савицкая, О. Г. Дражина, Н. Г. Илькевич [и др.] // MEDICUS. – 2021. – № 1. – С. 8–13.

154. Фетисова, И. Н. Наследственные факторы при различных формах нарушения репродуктивной функции супружеской пары / И. Н. Фетисова, Л. В. Посисеева, А. В. Поляков. – Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2009. – 240 с.

155. Физиология: учебник / Н. А. Барабаш, М. Д. Берг, Н. Р. Григорьев [и др.]; под редакцией В. М. Смирнова [и др.]. – 6-е изд., испр. и доп. – Москва : Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2019. – 520 с.

156. Халимова, Ф. Т. Оценка и прогнозирование репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста / Ф. Т. Халимова, Ф. А. Шукуров, А. А. Нурматов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, № 2(30). – С. 199–208.

157. Хасанова, Д. Р. Система вегетативной регуляции в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на реабилитационный потенциал / Д. Р. Хасанова, Р. Л. Магсумова, Т. В. Данилова // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 13–18.

158. Хусаинова, Ю. П. Исход беременности и родов при внутриутробных пневмониях у плода / Ю. П. Хусаинова, Т. Л. Садретдинова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 793.

159. Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обратившихся в генетическую лабораторию TreeGene / Н. К. Дегемерзанова, З. Б. Ракишева, М. В. Соломадин [и др.] // Генетика. – 2014. – № 3–4(20–21). – С. 60–62.

160. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории Курской области / М.

- В. Хруслов, М. И. Боева, С. Н. Жабин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3(59). – С. 35–38.
161. Чуканова, А. Н. Анализ перинатальных исходов сверххранних и ранних преждевременных родов / А. Н. Чуканова, Н. В. Башмакова, Г. В. Якорнова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 57–62.
162. Чулков, В. С. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Синицын // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 29–32.
163. Чулков, В. С. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В. С. Чулков, С. П. Синицын, Н. К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 22–26.
164. Чурносков, М. И. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / М. И. Чурносков, О. С. Кокорина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 27–32.
165. Шалина, Р. И. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов / Р. И. Шалина, Е. Р. Плеханова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 33–40.
166. Шустова, О. В. Риски и осложнения ЭКО, способы их профилактики и лечения / О. В. Шустова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 8. – С. 236–240. – DOI: 10.37882/2223-2966.2020.08.38.
167. Эритроциты, тромбоциты как индикаторы течения беременности, родов и состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (Обзор литературы) / В. И. Циркин, К.Ю. Анисимов, С.В. Хлыбова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 15–25.

168. A comparative study of vaginal labor and caesarean section postpartum uterine myoelectrical activity / A. Diaz-Martinez, J. Mas-Cabo, G. Prats-Boluda [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2020. – Vol. 20, № 11. – P. 3023. – DOI: 10.3390/s20113023.
169. A comparative study on the efficacy of nifedipine and indomethacin for prevention of preterm birth as monotherapy and combination therapy : a randomized clinical trial / M. Kashanian, S. Shirvani, N. Sheikhsari, F. Javanmanesh // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 19. – P. 3215–3220. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1570117.
170. A hemolytic pigment of Group B Streptococcus allows bacterial penetration of human placenta / C. Whidbey, M. I. Harrell, K. Burnside [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 210, № 6. – P. 1265–1281.
171. A new model for inflammation-induced preterm birth : the role of platelet-activating factor and Toll-like receptor-4 / M. A. Elovitz, Z. Wang, E. K. Chien [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, № 5. – P. 2103–2111.
172. A proposed prognostic prediction tool for a live birth among women with recurrent pregnancy loss / A. Bashiri, M. Giliutin, H. Ziedenberg [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – № 1. – P. 1–7. – DOI: 10.1080/14767058.2020.1839877.
173. A scoping review of socioeconomic inequalities in distributions of birth outcomes: through a conceptual and methodological lens / C. Ramraj, A. Pulver, P. O'Campo [et al.] // *Matern. Child. Health. J.* – 2020. – Vol. 24, № 2. – P. 144–152. – DOI: 10.1007/s10995-019-02838-w.
174. A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women / N. Jansaka, W. Pornwattanakrilit, T. Tongsong [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol. 16. – P. 1–5. – DOI: 10.1080/01443615.2020.1837757.
175. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma : evidence in support

of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study / T. Chaiworapongsa, R. Romero, A. Tarca [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22, № 12. – P. 1122–1139.

176. Adrenoceptor α_{2A} signalling countervails the taming effects of synchronous cyclic nucleotide-elevation on thrombin-induced human platelet activation and aggregation / K. Fälker, L. U. Ljungberg, C. Kardeby [et al.] // *Cell Signal.* – 2019. – Vol. 59. – P. 96–109. – DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.03.019.

177. Adverse pregnancy outcomes among adolescents in Northwest Russia : a population registry-based study / A.A. Usynina, V. Postoev, J.Ø. Odland, A. M. Grjibovski // *Int. J. Environ Res Public Health.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 261. – DOI: 10.3390/ijerph15020261.

178. Agrawal, V. Intrauterine infection and preterm labor / V. Agrawal, E. Hirsch // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 12–19.

179. Alpha₂-adrenoceptor subtypes - unexpected functions for receptors and ligands derived from gene-targeted mouse models / A. E. Knaus, V. Muthig, S. Schickinger [et al.] // *Neurochem Int.* – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 277–281.

180. Alvarez, H. Contractility of the human uterus recorded by new methods / H. Alvarez, R. Caldeyro-Barcia // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1950. – Vol. 91. – P. 1–11.

181. Analysis on the correlations of ENOS and ET-2 gene polymorphisms with eclampsia / N. Yu, L. Fan, J. L. Wu [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2019. – Vol. 23, № 16. – P. 6800–6805. – DOI: 10.26355/eurrev_201908_18718.

182. Ancestry informative markers and selected single nucleotide polymorphisms in immunoregulatory genes on preterm labor and preterm premature rupture of membranes : a case control study / B. R. Ramos, N. D. Mendes, A. A. Tanikawa [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 5. – P. 16–30. – DOI: 10.1186/s12884-016-0823-1.

183. Angiotensin-converting enzyme and adducin-1 polymorphisms in women with preeclampsia and gestational hypertension / C. Mandò, P. Antonazzo, S. Tabano [et

- al.] // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16, № 9. – P. 819–826. – DOI: 10.1177/1933719109336612.
184. Annexin-A5 organized in 2D-network at the plasmalemma eases human trophoblast fusion / S. A. Degrelle, P. Gerbaud, L. Leconte [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42173. – DOI: 10.1038/srep42173.
185. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes : a systematic review and meta-analysis / E. Shepherd, R. A. Salam, Manhas [et al.] // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16, № 12. – e1002988. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1002988.
186. Application of decision tree in determining the importance of surface electrohysterography signal characteristics for recognizing uterine contractions / D. Hao, Q. Qiu, X. Zhou [et al.] // *Biocybern. Biomed. Eng.* – 2019. – Vol. 39, № 3. – P. 806–813. – DOI: 10.1016/j.bbe.2019.06.008.
187. Assessment of the association of heart rate variability and baroreflex sensitivity with depressive symptoms and stress experienced by women in pregnancy / Z. Shah, P. Pal, G. K. Pal [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2020. – № 277. – P. 503–509.
188. Association between - 675 ID, 4G/5G PAI-1 gene polymorphism and pregnancy loss: a systematic review / G. Adler, E. Mahmutbegovic, A. Valjevac [et al.] // *Acta Inform Med.* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 156–159. – DOI: 10.5455/aim.2018.26.156-159.
189. Association between 3'UTR polymorphisms in genes ACVR2A, AGTR1 and RGS2 and preeclampsia / A. Mendelova, V. Holubekova, M. Grendar [et al.] // *Gen Physiol Biophys.* – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 185–192. – DOI: 10.4149/gpb_2017028.
190. Association between eNOS, MMP-9, BAG-6 gene polymorphisms and risk of hypertensive disorders of pregnancy in the Northern Chinese population / X. Yuan, M. Guo, Y. Li [et al.] // *DNA Cell Biol.* – 2021. – Vol. 40, № 2. – P. 393–404. – DOI: 10.1089/dna.2020.6124.

191. Association between Factor V Leiden mutation, small for gestational age, and preterm birth : a systematic review and meta-analysis / E. M. Hemsworth, A. M. O'Reilly, V. M. Allen [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2016. – Vol. 38, № 10. – P. 897–908. – DOI: 10.1016/j.jogc.2016.08.001.
192. Association between high risk for preterm birth and changes in gingiva parameters during pregnancy-a prospective cohort study / A. B. Kruse, A. C. Kuerschner, M. Kunze [et al.] // *Clin Oral Investig.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 1263–1271. – DOI: 10.1007/s00784-017-2209-9.
193. Association between interleukin-1beta C+3953T and genetic susceptibility to spontaneous preterm birth: a case-control study / X. Yang, W. Peng, L. N. Zhu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 1123–1129. – DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.014.
194. Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamnionic twin pregnancies : a seven-year retrospective cohort study / D. Lin, P. Li, D. Fan [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 1. – P. 162–169. – DOI: 10.1111/aogs.13981.
195. Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia : a systematic review and meta-analysis / L. Zhao, M. B. Bracken, A. T. Dewan, S. Chen // *Mol. Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 136–143. – DOI: 10.1093/molehr/gas056.
196. Association between thrombophilia gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss risk in the Iranian population / R. Bigdeli, M. R. Younesi, E. Panahnejad [et al.] // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. 274–282. – DOI: 10.1080/19396368.2018.1456576.
197. Association of living in a food desert with pregnancy morbidity / M. J. Tipton, S. A. Wagner, A. Dixon [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136, № 1. – P. 140–145. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000003868.

198. Association of socioeconomic status and clinical and demographic conditions with the prevalence of preterm birth / L. T. Brink, D. G. Nel, D. R. Hall, H. J. Odendaal // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 149, № 3. – P. 359–369. – DOI: 10.1002/ijgo.13143.
199. Association of the F13A1 Val34Leu polymorphism and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis / J. H. Jung, J. H. Kim, G. G. Song, S. J. Choi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 215. – P. 234–240. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.032.
200. Association of the polymorphism 12109g>A from the REN gene as a risk factor for preterm birth / I. P. Rodríguez-Sánchez, S. Suárez-Caro, F. Rivas-Solís [et al.] // *J. Renin - Angiotensin - Aldosterone Syst.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 1470320316678159. – DOI: 10.1177/1470320316678159.
201. Associations between maternal AFP and beta-HCG and preterm birth / X. Wang, Y. Chen, H. Kuang [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, № 14. – P. 1459–1463. – DOI: 10.1055/s-0038-1677017.
202. Associations between nitric oxide synthase 3 gene polymorphisms and preeclampsia risk : a meta-analysis / F. Zeng, S. Zhu, M. C. Wong [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 23407. – DOI: 10.1038/srep23407.
203. Associations of maternal ambient temperature exposures during pregnancy with the risk of preterm birth and the effect modification of birth order during the new baby boom : a birth cohort study in Guangzhou, China / X. Liu, J. Xiao, X. Sun [et al.] // *Int. J. Hyg. Environ Health.* – 2020. – Vol. 225. – P. 113481. – DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113481.
204. Associations of maternal PLA2G4C and PLA2G4D polymorphisms with the risk of spontaneous preterm birth in a Chinese population / G. J. Liu, J. R. He, Y. S. Kuang [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 6. – P. 3607–3614. – DOI: 10.3892/mmr.2017.6475.

205. Austin, M. P. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms / M.P. Austin, L. Leader // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 40, № 3. – P. 331–337.
206. Azimi-Nezhad, M. Association of CYP11B2 gene polymorphism with preeclampsia in north east of Iran (Khorasan province) / M. Azimi-Nezhad, A. Teymoori, R. Ebrahimzadeh-Vesal // *Gene.* – 2020. – Vol. 733. – P. 144358. – DOI: 10.1016/j.gene.2020.144358.
207. Barnett, S. D. Hiding in plain sight : nebivolol exhibits compelling tocolytic properties / S. D. Barnett, I. L. O. Buxton // *J. Cell. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 22, № 12. – P. 6391–6395. – DOI: 10.1111/jcmm.13883.
208. Bellos, I. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2 : a meta-analysis / I. Bellos, A. Pandita, R. Panza // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 256. – P. 194–204. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.038.
209. Bengtsson, B. Activity of circular muscle of rat uterus at different times in pregnancy / B. Bengtsson, E. M. H. Chow, J. M. Marshall // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246. – P. 216–223.
210. Bennett, P. R. Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes / P. R. Bennett, R. G. Brown, D. A. MacIntyre // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 503–521. – DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.001.
211. Bernirschke, K. Pathology of human placenta / K. Bernirschke, P. Kaufmann, R. Baergen. – China, Springer Science, 2006. – 1050 p.
212. Bonney, E. A. Concepts in preterm birth research : interview with a stakeholder / E. A. Bonney // *Placenta.* – 2020. – Vol. 98. – P. 3–5. – DOI: 10.1016/j.placenta.2020.04.014.
213. Burton, G. J. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G. J. Burton, D. S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // *Reproduction.* – 2009. – Vol. 138, № 6. – P. 895–902. – DOI: 10.1530/REP-09-0092.

214. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy - an analysis of the results of the register of pregnant BEREГ / R. I. Stryuk, C. A. Burns, M. P. Filippov [et al.] // *Ter Arkh.* – 2018. – Vol. 90, № 1. – P. 9–16. – DOI: 10.26442/terarkh20189019-16.
215. Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses : a pilot study of stress and pregnancy / V. L. Katz, T. Jenkins, L. Haley [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1991. – Vol. 77, № 3. – P. 338–342.
216. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta / M. León-Juárez [et al.] // *Pathog. Dis.* – 2017. – Vol. 75, № 7. – ftx093. – DOI: 10.1093/femspd/ftx093.
217. Cervical pessary plus vaginal progesterone versus long-term tocolysis for the prevention of preterm birth : an observational retrospective study / M. Tajima, S. Yanazume, Y. Orita [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150, № 2. – P. 206–212. – DOI: 10.1002/ijgo.13164.
218. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study / H. R. Murphy, C. Howgate, J. O'Keefe [et al.]; National Pregnancy in Diabetes (NPID) advisory group // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9, Is. 3. – P. 153–164. – DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X.
219. Chen, Z. J. Recent progress in alpha1-adrenergic receptor research / Z. J. Chen, K. P. Minneman // *Acta Pharmacol Sin.* – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1281–1287.
220. Childs, C. A Scoping Review. Abdominal cutaneous thermography and perfusion mapping after caesarean section / C. Childs, H. Soltani // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 22. – P. 8693.
221. Chronic inflammation of the placenta : definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaihong, J. - S. Kim // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, Suppl. 4. – S53–69. – DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.

222. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R. J. Levine, S. E. Maynard, C. Qian [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 7. – P. 672–683.
223. Circulating microparticles carry a functional endothelial nitric oxide synthase that is decreased in patients with endothelial dysfunction / P. Horn, M. M. Cortese-Krott, N. Amabile [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – e003764. – DOI: 10.1161/JAHA.112.003764.
224. Clinical and epidemiological factors associated with spontaneous preterm birth : a multicentre cohort of low risk nulliparous women / R. T. Souza, M. L. Costa, J. Mayrink [et al.], The Preterm SAMBA study group // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 855. – DOI: 10.1038/s41598-020-57810-4.
225. Clinical evaluation of electrohysterography as method of monitoring uterine contractions during labor : a propensity score matched study / M. W. E. Frenken, K. M. J. Thijssen, M. W. C. Vlemminx [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 259. – P. 178–184. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.029.
226. Clinical use of electrohysterography during term labor : a systematic review on diagnostic value, advantages, and limitations / M. W. C. Vlemminx, C. Rabotti, M. B. van der Hout-van der Jagt, S. G. Oei // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2018. – Vol. 73, № 5. – P. 303–324. – DOI: 10.1097/OGX.0000000000000560.
227. Cobo, T. Risk factors for spontaneous preterm delivery / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 17–23. – DOI: 10.1002/ijgo.13184.
228. Cohen, S. Socioeconomic status is associated with stress hormones / S. Cohen, W. Doyle, A. Baum // *Psychosomatic Medicine.* – 2006. – Vol. 68, № 3. – P. 414–420.
229. Combination of genetic markers and age effectively facilitates the identification of people with high risk of preeclampsia in the Han Chinese population / L. Zhou, X. Hui, H. Yuan [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – № 2018. – P. 4808046. – DOI: 10.1155/2018/4808046.

230. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss / R. Torabi, S. Zarei, H. Zeraati [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 89–94.
231. Combined hereditary thrombophilias are responsible for poor placental vascularization development and low molecular weight heparins (LMWH) prevent adverse pregnancy outcomes in these patients / M. G. Gojnic, S. V. Dugalic, A. O. Stefanovic [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – № 18. – P. 1–8. – DOI: 10.1080/14767058.2020.1849116.
232. Comparison between thrombophilic gene polymorphisms among high risk patients / M. Levkova, M. Hachmeriyan, M. M. Stoyanova [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 20–26. – DOI: 10.2478/rjim-2019-0021.
233. Conde-Agudelo, A. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor : a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 209, № 6. – 551.e1–551.e18. – DOI: 10.1016/j.ajog.2013.07.022.
234. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage / M. Barlik, A. Seremak-Mrozikiewicz, K. Drews [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2016. – Vol. 87, № 7. – P. 504–509. – DOI: 10.5603/GP.2016.0034.
235. Correlations of CYP11B2 gene polymorphisms with eclampsia / A. X. Zou, F. X. Zhu, M. X. Jiang, D. Bao // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 20. – P. 10338–10345. – DOI: 10.26355/eurrev_202010_23381.
236. Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial) / T. Nijman, G. J. van Baaren, E. van Vliet [et al.] // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126, № 7. – P. 875–883. – DOI: 10.1111/1471-0528.15625.
237. Critical analysis of electrohysterographic methods for continuous monitoring of intrauterine pressure / M. J. Rooijackers, C. Rabotti, S. G. Oei, M. Mischi // *Math. Biosci. Eng.* – 2020. – Vol. 17, Is. 4. – P. 3019–3039. – DOI: 10.3934/mbe.2020171.

238. De Diego, A. M. A physiological view of the central and peripheral mechanisms that regulate the release of catecholamines at the adrenal medulla / A. M. de Diego, L. Gandía, A. G. García // *Acta Physiol (Oxf)*. – 2008. – Vol. 192, № 2. – P. 287–301.
239. Decreasing trend in preterm birth and perinatal mortality, do disparities also decline? / A. C. J. Ravelli, M. Eskes, J. A. M. van der Post [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 783. – DOI: 10.1186/s12889-020-08925-w.
240. Dedicated entropy measures for early assessment of pregnancy progression from single-channel electrohysterography / M. Mischi, C. Chen, T. Ignatenko [et al.] // *IEEE Trans Biomed Eng*. – 2018. – Vol. 65, № 4. – P. 875–884. – DOI: 10.1109/TBME.2017.2723933.
241. Degbedzui, D. K. Accurate diagnosis of term-preterm births by spectral analysis of electrohysterography signals / D. K. Degbedzui, M. E. Yüksel // *Comput. Biol. Med*. – 2020. – Vol. 119. – P. 103677. – DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.103677.
242. Determinants of low birth weight in the context of maternal nutrition education in urban informal settlements, Kenya / C. K. Nyamasege, E. W. Kimani-Murage, M. Wanjohi [et al.] // *J. Dev. Orig. Health. Dis*. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 237–245. – DOI: 10.1017/S2040174418000715.
243. Diagnosing antiphospholipid syndrome : «extra-criteria» manifestations and technical advance / S. Sciascia, M. C. Avigo, D. Roccatello, M. Khamash // *Nat. Rev. Rheumatol*. – 2017. – Vol. 13, № 9. – P. 548–560.
244. Dietary folate intake and folic acid supplements among pregnant women from Southern Italy : evidence from the "Mamma & Bambino" cohort / M. Barchitta, A. Maugeri, R. Magnano San Lio [et al.] // *Int. J. Environ Res. Public. Health*. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 638. – DOI: 10.3390/ijerph17020638.
245. Dietary patterns before and during pregnancy and birth outcomes : a systematic review / R. Raghavan, C. Dreibelbis, B. L. Kingshipp [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2019. – Vol. 109, Suppl. 7. – P. 729S–756S. – DOI: 10.1093/ajcn/nqy353.

246. Different effects of progesterone and estradiol on chimeric and wild type aldosterone synthase in vitro / A. Vecchiola, C. F. Lagos, C. A. Fuentes [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 76. – DOI: 10.1186/1477-7827-11-76.
247. Different levels of associations between medical co-morbidities and preterm birth outcomes among racial/ethnic women enrolled in Medicaid 2014-2015 : retrospective analysis / H. Lee, I. Okunev, E. Tranby, M. Monopoli // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 33. – DOI: 10.1186/s12884-020-2722-8.
248. Disproportionate preterm delivery among black women : a state-level analysis / P. Santos, G. Joglekar, K. Faughnan [et al.] // *J. Racial Ethn Health Disparities.* – 2020. – Vol. 7, № 2. – P. 290–297. – DOI: 10.1007/s40615-019-00657-x.
249. Distribution of polymorphisms of the renin-angiotensin system genes (ACE, AGT, and AGTR1), ITGB3, and FTO in pregnant patients with hypertensive disorders / T. Y. Zotova, N. N. Lapaev, M. M. Azova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 167, № 1. – P. 74–78. – DOI: 10.1007/s10517-019-04464-6.
250. Do pregnant women living in higher well-being populations in the USA experience lower risk of preterm delivery? A cross-sectional study / C. Riley, B. Roy, J. Herrin [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9, № 4. – e024143. – DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024143.
251. Donders, G. G. Reducing infection-related preterm birth / G. G. Donders // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122, № 2. – P. 219.
252. Dopamine influence on human uterine activity at term pregnancy / J. Urban, J. Radwan, T. Laudański [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1982. – Vol. 89, № 6. – P. 451–455.
253. Drukker, N. A. The role of modification of innate immunity in development of premature labore / N. A. Drukker, O. A. Durnitsyna, A. A. Nikashina // *Biomed Khim.* – 2018. – Vol. 64, № 5. – P. 439–443. – DOI: 10.18097/PBMC20186405439.

254. Dryllis, G. Genetic polymorphisms implicated in major pregnancy complications : a review / G. Dryllis, P. Liakou, M. Politou // *Folia Med. (Plovdiv)*. – 2020. – Vol. 62, № 2. – P. 230–237. – DOI: 10.3897/folmed.62.e47831.
255. Effect of maternal tobacco smoke exposure on the placental transcriptome / H. Bruchova, A. Vasikova, M. Merkerova [et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 186–191. – DOI: 10.1016/j.placenta.2009.12.016.
256. Effect of music intervention on maternal anxiety and fetal heart rate pattern during non-stress test / M. O. Oh, Y. J. Kim, Ch. H. Baek [et al.] // *J. Korean Acad. Nurs.* – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 315–326.
257. Effect of obesity on preterm delivery prediction by transabdominal recording of uterine electromyography / M. Lucovnik, L. R. Chambliss, R. Blumrick [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 55, № 5. – P. 692–696. – DOI: 10.1016/j.tjog.2015.05.005.
258. Effectiveness and safety of atosiban versus conventional treatment in the management of preterm labor / Y. Yu, Z. Yang, L. Wu [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 59, № 5. – P. 682–685. – DOI: 10.1016/j.tjog.2020.07.010.
259. Effectiveness of an oral versus sublingual loading dose of nifedipine for tocolysis / C. C. Leal-Júnior, M. M. R. Amorim, G. F. A. Souza [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 148, № 3. – P. 310–315. – DOI: 10.1002/ijgo.13067.
260. Effects of low maternal heart rate on fetal growth and birthweight / H. Odendaal, E. Kieser, D. Nel [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 146, № 2. – P. 250–256.
261. Effects of posttraumatic stress disorder on pregnancy outcomes / S. S. Rogal, K. Poschman, K. Belanger [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2007. – Vol. 102, № 1–3. – P. 137–143.
262. Effects of short inter-pregnancy interval on maternal and perinatal outcomes : a cohort study of pregnant women in a low-income country / C. C. Onwuka, E. O.

- Ugwu, S. N. Obi [et al.] // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 23, № 7. – P. 928–933. – DOI: 10.4103/njcp.njcp_423_19.
263. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo / M. A. Elovitz, T. Saunders, J. Ascher-Landsberg, M. Phillippe // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183, № 4. – P. 799–804.
264. Effects of tocolysis with nifedipine or atosiban on child outcome : follow-up of the APOSTEL III trial / T. van Winden, J. Klumper, C. E. Kleinrouweler [et al.] // *BJOG.* – 2020. – Vol. 127, № 9. – P. 1129–1137. – DOI: 10.1111/1471-0528.16186.
265. Efficacy of psychotherapy for anxiety reduction in hospital management of women successfully treated for preterm labor : a randomized controlled trial / S. M. Mirtabar, M. Faramarzi, R. Khazaei, M. Dini // *Women Health.* – 2020. – Vol. 60, № 10. – P. 1151–1163. – DOI: 10.1080/03630242.2020.1803464.
266. Electrohysterographic characterization of the uterine myoelectrical response to labor induction drugs / C. Benalcazar-Parra, Y. Ye-Lin, J. Garcia-Casado [et al.] // *Med. Eng. Phys.* – 2018. – Vol. 56. – P. 27–35. – DOI: 10.1016/j.medengphy.2018.04.002.
267. Electrohysterography for uterine monitoring during term labour compared to external tocodynamometry and intra-uterine pressure catheter / M. W. C. Vlemminx, K. M. J. Thijssen, G. I. Bajlekov [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 215. – P. 197–205. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.027].
268. Electrohysterography in the diagnosis of preterm birth : a review / J. Garcia-Casado, Y. Ye-Lin, G. Prats-Boluda [et al.] // *Physiol Meas.* – 2018. – Vol. 39, № 2. – 02TR01. – DOI: 10.1088/1361-6579/aaad56.
269. Emeruwa, U. N. Advances in management for preterm fetuses at risk of delivery / U. N. Emeruwa, N. M. Krenitsky, J. J. Sheen // *Clin. Perinatol.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 685–703. – DOI: 10.1016/j.clp.2020.08.006.
270. Endocrinology of human parturition / S. Vannuccini, C. Bocchi, F.M. Severi [et al.] // *Ann Endocrinol (Paris).* – 2016. – Vol. 77, № 2. – P. 105–113.

271. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams, R. Romero // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371, № 9606. – P. 75–84.
272. Epigenetic regulation of the nitric oxide pathway, 17-alpha hydroxyprogesterone caproate, and recurrent preterm birth / T. A. Manuck, L. Smeester, E. M. Martin [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, № 8. – P. 721–728. – DOI: 10.1055/s-0037-1613682.
273. Erlebacher, A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus / A. Erlebacher // *Nat Rev Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 23–33.
274. Etminan-Bakhsh, M. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women attending Boo-Ali Hospital Tehran Iran: Urine analysis vs. urine culture / M. Etminan-Bakhsh, S. Tadi, R. Darabi // *Electron. Physician.* – 2017. – Vol. 9, № 11. – P. 5760–5763. – DOI: 10.19082/5760.
275. Evaluating fundal dominant contractions on spatiotemporal electrohysterography as a marker for effective labor contractions / R. K. Edwards, N. R. Euliano, S. Singh [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 36, № 9. – P. 924–929. – DOI: 10.1055/s-0038-1675621.
276. Evaluating the health out-comes of the healthy women healthy babies program in delaware / K. S. Hussaini, M. D. Gardesey, G. Yocher, D. A. Paul // *Matern Child Health J.* – 2020. – Vol. 24, № 10. – P. 1259–1266. – DOI: 10.1007/s10995-020-02972-w.
277. Examining the effect of fish oil supplementation in chinese pregnant women on gestation duration and risk of preterm delivery / S. F. Olsen, T. I. Halldorsson, M. Li [et al.] // *J. Nutr.* – 2019. – Vol. 149, № 11. – P. 1942–1951. – DOI: 10.1093/jn/nxz153.
278. Exposure to systemic and intrauterine inflammation leads to decreased pup survival via different placental mechanisms / J. Y. Lee, N. E. Shin, Q. Na [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 133. – P. 52–62. – DOI: 10.1016/j.jri.2019.06.004.

279. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes / Y. M. Kim, E. Bujold, T. Chaiworapongsa [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189, № 4. – P. 1063–1069.
280. Feng, Y. L. Expression of annexin V in decidua tissues of preeclampsia patients / Y. L. Feng, C. J. Zhou, M. Xue // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 1438–1441.
281. Fermented foods and preterm birth risk from a prospective large cohort study : the Japan Environment and Children's study / M. Ito, A. Takamori, S. Yoneda [et al.]; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group // *Environ Health Prev Med.* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 25. – DOI: 10.1186/s12199-019-0782-z.
282. Finding lost genes in GWAS via integrative-omics analysis reveals novel sub-networks associated with preterm birth / D. Brubaker, Y. Liu, J. Wang [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2016. – Vol. 25, № 23. – P. 5254–5264. – DOI: 10.1093/hmg/ddw325.
283. Forbes, K. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 207, № 1. – P. 1–16. – DOI: 10.1677/JOE-10-0174.
284. Garfield, L. Pharmacology for preterm labor / L. Garfield, E. Chin // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 155–161. – DOI: 10.1097/JPN.0000000000000474.
285. Garfield, R. E. Control of myometrial contractility and labor / R. E. Garfield, C. Yallampalli. – Berlin: Springer Heidelberg, 1994. – P. 1–28.
286. Garfield, R. E. Differentiation between true and false labor using transabdominal recording of uterine electromyographic (EMG) activity / R. E. Garfield, E. Martin, W. Maner // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 135.
287. Garfield, R. E. Physiology and electrical activity of uterine contractions / R. E. Garfield, L. William // *Semin Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 289–295.

288. Garfield, R. E. Structure and function of uterine muscle / R. E. Garfield, C. Yallampalli // *The Uterus* / ed. T. Chard, J.G. Grudzinskas. – Cambridge, 1994. – P. 54–93.
289. Gene polymorphism associated with endothelial nitric oxide synthase (4VNTR, G894T, C786T) and unexplained recurrent spontaneous abortion risk: a meta-analysis / X. Zhao, Q. Li, F. Yu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 4. – e14175. – DOI: 10.1097/MD.00000000000014175.
290. Genetic and hemostasiological predictors of IVF pregnancy / I. V. Dankova, O. A. Melkozerova, T. B. Tretyakova [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33, Sup. 1. – P. 32–35. – DOI: 10.1080/09513590.2017.1404237.
291. Genetic aspects of preeclampsia : the role of polymorphisms in the genes of the renin-angiotensin system / E. V. Timokhina, A. N. Strizhakov, I. V. Ignatko [et al.] // *Biochemistry (Mosc)*. – 2019. – Vol. 84, № 2. – P. 181–186. – DOI: 10.1134/S0006297919020093.
292. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women / Y. J. Jeon, Y. R. Kim, B. E. Lee [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, № 4. – P. 742–750. – DOI: 10.1160/TH13-03-0242.
293. Geospatial analyses of adverse birth outcomes in Southwestern Ontario : examining the impact of environmental factors / J. A. Seabrook, A. Smith, A. F. Clark, J. A. Gilliland // *Environ Res.* – 2019. – Vol. 172. – P. 18–26. – DOI: 10.1016/j.envres.2018.12.068.
294. Gete, D. G. Prepregnancy dietary patterns and risk of preterm birth and low birth weight : findings from the Australian longitudinal study on women's health / D. G. Gete, M. Waller, G. D. Mishra // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 111, № 5. – P. 1048–1058. – DOI: 10.1093/ajcn/nqaa057.

295. Glyceryl trinitrate for the treatment of preterm labor / Ş. Çalışkan, M. A. Narin, F. S. Dede [et al.] // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 174–178. – DOI: 10.5152/jtgga.2015.15016.
296. Goldenberg, R. L. Intrauterine infection and preterm delivery / R. L. Goldenberg, J. C. Hauth, W. W. Andrews // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342, 20. – P. 1500–1507.
297. Gravett, M. G. Global report on preterm birth and stillbirth: discovery science / M. G. Gravett, C. E. Rubens, T. M. Nunes // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2010. – Vol. 10, № 1. – S2.
298. Guerra, D. D. Gasotransmitters in pregnancy : from conception to uterine involution / D. D. Guerra, K. J. Hurt // Biol Reprod. – 2019. – Vol. 101, № 1. – P. 4–25. – DOI: 10.1093/biolre/ioz038.
299. Guttmacher, A. E. The human placenta project: placental structure, development, and function in real time / A. E. Guttmacher, Y. T. Maddox, C. Y. Spong // Placenta. – 2014. – Vol. 35, № 5. – P. 303–304. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.02.012.
300. Heart rate variability and cardiovascular reflex tests for assessment of autonomic functions in preeclampsia / M. Chaswal, R. Kapoor, A. Batra [et al.] // Int. J. Hypertens. – 2018. – № 2018. – P. 8163824.
301. Heart rate variability and hematological parameters in pregnant women / A. I. Al-Shafei, Sh. M. Musa, D. A. Rayis [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. – 2020. – Vol. 34, № 6. – e23250.
302. Heart rate variability in hypertensive pregnancy disorders : a systematic review / S. Moors, K. J. J. Staaks, M. E. M. H. Westerhuis [et al.] // Pregnancy Hypertens. – 2020. – Vol. 20. – P. 56–68.
303. HELIX : база медицинских знаний. – URL: <https://helix.ru/kb/item/18-022> (дата обращения 05.04.2021).

304. Hemoglobin α in the blood vessel wall / J. T. Butcher, T. Johnson, J. Beers [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 73. – P. 136–142. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.019.
305. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis : a clinical review / J. L. Saes, S. E. M. Schols, W. L. van Heerde, M. R. Nijziel // *J. Thromb. Haemost.* – 2018. – Vol. 16, Is. 8. – P. 1498–1509. DOI: 10.1111/jth.14160.
306. High levels of fetal cell-free DNA in maternal serum: a risk factor for spontaneous preterm delivery / A. Farina, E. S. LeShane, R. Romero [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 2. – P. 421–425.
307. High levels of fetal DNA are associated with increased risk of spontaneous preterm delivery / T. R. Jakobsen, F. B. Clausen, L. Rode [et al.] // *Prenat Diagn.* – 2012. – Vol. 32, № 9. – P. 840–845.
308. Hold your needles in women with recurrent pregnancy losses with or without hereditary thrombophilia : meta-analysis and review of the literature / S. Intzes, M. Symeonidou, K. Zagoridis [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 50, № 4. – P. 101935. – DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101935.
309. Hormonal contraceptive use before and after conception in relation to preterm birth and small for gestational age : an observational cohort study / E. T. Jensen, J. L. Daniels, T. Stürmer [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122, № 10. – P. 1349–1361. – DOI: 10.1111/1471-0528.13114.
310. Huber, C. Online ahead of print. Potential use of electrohysterography in obstetrics: a review article / C. Huber, S. A. Shazly, R. Ruano // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1–7. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1639663.
311. Huber, C. Potential use of electrohysterography in obstetrics : a review article / C. Huber, S. A. Shazly, R. Ruano // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 34, № 10. – P. 1666–1672.

312. Hydrogen sulfide delays LPS-induced preterm birth in mice via anti-inflammatory pathways / W. Liu, C. Xu, X. You [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0152838. – DOI: 10.1371/journal.pone.0152838.
313. Hydrogen sulfide inhibits the spontaneous and oxytocin-induced contractility of human pregnant myometrium / R. Hu, J. Lu, X. You [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 11. – P. 900–904. – DOI: 10.3109/09513590.2010.551563.
314. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage / K. Qu, C. P. L. H. Chen, B. Halliwell [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 3. – P. 889–893.
315. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies : evidence for a novel effect for an old antimalarial drug / J. H. Rand, X. X. Wu, A. S. Quinn [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115, № 11. – P. 2292–2299. – DOI: 10.1182/blood-2009-04-213520.
316. Identification of patients with preeclampsia from normal subjects using wavelet-based spectral analysis of heart rate variability / A. Hossen, A. Barhoum, D. Jaju [et al.] // *Technol. Health Care*. – 2017. – Vol. 25, № 4. – P. 641–649.
317. Immunohistochemical study of annexin V expression in placentae of preeclampsia / F. Shu, M. Sugimura, N. Kanayama [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2000. – Vol. 49, № 1. – P. 17–23. – DOI: 10.1159/000010206.
318. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss / D. Alecsandru, A. M. Klimczak, J. A. Garcia Velasco [et al.] // *Fertil Steril*. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 561–566. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.017.
319. Impact of diabetes, obesity and hypertension on preterm birth : population-based study / H. Berger, N. Melamed, B. M. Davis [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 3. – e0228743. – DOI: 10.1371/journal.pone.0228743.
320. Impact of IL1B gene polymorphisms and interleukin 1B levels on susceptibility to spontaneous preterm birth / I. M. Langmia, Y. D. Apalasy, S. Z. Omar, Z.

Mohamed // *Pharmacogenet Genomics*. – 2016. – Vol. 26, № 11. – P. 505–509. – DOI: 10.1097/FPC.0000000000000243.

321. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythrityl-tetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies : a prospective, randomized, double-blinded trial / E. Schleussner, T. Lehmann, C. Kähler [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 507–514. – DOI: 10.1515/jpm-2013-0212.

322. Influence of MBL2 and NOS3 polymorphisms on spontaneous preterm birth in North East Brazil: genetics and preterm birth / L. V. C. D. Silva, N. Javorski, L. A. Cavalcanti Brandão [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 127–135. – DOI: 10.1080/14767058.2018.1487938.

323. Influence of MBL2 and NOS3 polymorphisms on spontaneous preterm birth in North East Brazil : genetics and preterm birth / L. V. C. da Silva, N. Javorski, L. A. C. Brandão [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 127–135. – DOI: 10.1080/14767058.2018.1487938.

324. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort / S. Perés Wingeyer, F. Aranda, S. Udry [et al.] // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2019. – Vol. 152, № 7. – P. 249–254. – DOI: 10.1016/j.medcli.2017.12.019.

325. Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia / R. E. Bohiltea, M. M. Cirstoiu, N. Turcan [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 261. – DOI: 10.3892/etm.2021.9691.

326. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour / O. Shynlova, P. Tsui, S. Jaffer, S. J. Lye // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Vol. 144, № 1. – P. 2–10.

327. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism and birth timing : pathway analysis among African American women / S. L. Gillespie, J. L. Neal, L. M. Christian [et al.] // *Nurs Res.* – 2017. – Vol. 66, № 2. – P. 95–104. – DOI: 10.1097/NNR.0000000000000200.

328. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation are associated with elevated concentrations of cervical fluid interleukin-6 in women with spontaneous preterm labor with intact membranes / J. Stranik, M. Kacerovsky, C. Andrys [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 7. – P. 1–9. – DOI: 10.1080/14767058.2020.1869932.
329. Is nitric oxide an essential mediator in cervical inflammation and preterm birth? / C. Nold, J. Stone, M. Graham [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31, № 13. – P. 1735–1741. – DOI: 10.1080/14767058.2017.1326898.
330. Jackson, K. H. A prenatal DHA test to help identify women at increased risk for early preterm birth: a proposal // K. H. Jackson, W. S. Harris // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. 1933. – DOI: 10.3390/nu10121933.
331. Jaju, P. B. Effectiveness and safety of isoxsuprine hydrochloride as tocolytic agent in arresting active/threatened preterm labor and its role in maintenance tocolysis : a prospective, open-label study / P. B. Jaju // *Am. J. Perinatol.* – 2021. – Vol. 38, № 3. – P. 291–295. – DOI: 10.1055/s-0039-1696720.
332. James, W. H. Sex ratios of offspring and the causes of placental pathology / W.H. James // *Hum Reprod.* – 1995. – Vol. 10, № 6. – P. 1403–1406. – DOI: 10.1093/humrep/10.6.1403.
333. Jayaram, A. Preterm parturition and pre-eclampsia : the confluence of two great gestational syndromes / A. Jayaram, C. H. Collier, J. N. Martin // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 10–16. – DOI: 10.1002/ijgo.13173.
334. Kamal, M. Do serum angiopoietin-1, angiopoietin-2, and their re-ceptor Tie-2 and 4G/5G variant of PAI-1 gene have a role in the pathogenesis of preeclampsia? / M. Kamal, W. El-Khayat // *J. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 59, № 7. – P. 1147–1150. – DOI: 10.2310/JIM.0b013e31822c5bdf.
335. Kaur, P. A comparative study of transdermal nitroglycerine patch and oral nifedipine in preterm labor / P. Kaur, A. Madan, S. Sharma // *Ann Afr Med.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 31–36. – DOI: 10.4103/aam.aam_11_20.

336. Kvaratskhelia, N. Impact of biomedical and behavioral factors on preterm birth / N. Kvaratskhelia, V. Tkeshelashvili // *Georgian Med News.* – 2020. – Vol. 308. – P. 19–25.
337. Lamont, R. F. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour / R. F. Lamont, J. S. Jørgensen // *Curr Pharm Des.* – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 577–592. – DOI: 10.2174/1381612825666190329124214.
338. Lauszus, F. F. Association of polymorphism of methylene-tetrahydro-folate-reductase with urinary albumin excretion rate in type 1 diabetes mellitus but not with preeclampsia, retinopathy, and preterm delivery / F. F. Lauszus, P. L. Grøn, J. G. Klebe // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. – Vol. 80, № 9. – P. 803–806. – DOI: 10.1034/j.1600-0412.2001.080009803.x.
339. Leiomyomatous uterus and preterm birth: an exposed/unexposed monocentric cohort study / A. Girault, C. Le Ray, C. Chapron [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219, № 4. – P. 410. – DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.033.
340. Lew, S. Toward noninvasive monitoring of ongoing electrical activity of human uterus and fetal heart and brain / S. Lew, M. S. Hämäläinen, Y. Okada // *Clin. Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 128, № 12. – P. 2470–2481. – DOI: 10.1016/j.clinph.2017.08.026.
341. Lockwood, C. J. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis / C. J. Lockwood // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 43, № 5. – P. 499–501. – DOI: 10.1515/jpm-2015-0261.
342. Machine learning for classification of uterine activity outside pregnancy / T. H. G. F. Bakkes, F. Sammali, N. P. M. Kuijsters [et al.] // *Annu Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 2161–2164. – DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857374.
343. Maher, M. A. Nifedipine alone or combined with sildenafil citrate for management of threatened preterm labour: a randomised trial / M. A. Maher, T. M.

- Sayyed, S. W. El-Khadry // BJOG. – 2019. – Vol. 126, № 6. – P. 729–735. – DOI: 10.1111/1471-0528.15503.
344. Mandal, D. Urological disorders and pregnancy: an overall experience / D. Mandal, M. M. Saha, D. K. Pal // Urol. Ann. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 32–36. – DOI: 10.4103/0974-7796.198901.
345. Maternal 25(OH)D concentrations 40 ng/mL associated with 60% lower pre-term birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center / S. L. McDonnell, K. A. Baggerly, C. A. Baggerly [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 7. – e0180483. – DOI: 10.1371/journal.pone.0180483.].
346. Maternal and neonatal outcomes and determinants of iodine deficiency in third trimester of pregnancy in an iodine sufficient area / S. S. Gargari, R. Fateh, M. Bakhshali-Bakhtiari [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 174. – DOI: 10.1186/s12884-020-02863-6.
347. Maternal catecholamine levels in midpregnancy and risk of preterm delivery / C. Holzman, P. Senagore, Y. Tian [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 170, № 8. – P. 1014–1024. — DOI: 10.1093/aje/kwp218.
348. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of pre-term birth : a dose-response analysis of 25 million mother-infant pairs / B. Liu, G. Xu, Y. Sun [et al.] // PLoS Med. – 2020. – Vol. 17, № 8. – e1003158. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1003158.
349. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome : a prospective cohort study / L. Antoun, N. E. Taweel, I. Ahmed [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 252. – P. 559–562. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.008.
350. Maternal dietary diversity and dietary quality scores in relation to adverse birth outcomes in Tanzanian women / I. Madzorera, S. Isanaka, M. Wang [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2020. – Vol. 112, № 3. – P. 695–706. – DOI: 10.1093/ajcn/nqaa172.

351. Maternal dietary L-arginine and adverse birth outcomes in Dar es Salaam, Tanzania / A. M. Darling, C. R. McDonald, W. S. Urassa [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 186, № 5. – P. 603–611. – DOI: 10.1093/aje/kwx080.
352. Maternal dietary patterns and birth outcomes : a systematic review and meta-analysis / A. R. Chia, L. W. Chen, J. S. Lai [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. 685–695. – DOI: 10.1093/advances/nmy123..
353. Maternal dietary selenium intake is associated with increased gestational length and decreased risk of preterm delivery / M. Barman, A. L. Brantsæter, S. Nilsson [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2020. – Vol. 123, № 2. – P. 209–219. – DOI: 10.1017/S0007114519002113.
354. Maternal iodine insufficiency and adverse pregnancy outcomes / C. Charoenratana, P. Leelapat, K. Traisrisilp, T. Tongsong // *Matern Child Nutr.* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 680–687. – DOI: 10.1111/mcn.12211.
355. Maternal obesity, fish intake, and recurrent spontaneous preterm birth / M. C. Smid, A. M. Stuebe, T. A. Manuck, S. Sen // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32, № 15. – P. 2486–2492. – DOI: 10.1080/14767058.2018.1439008.
356. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour / T. N. Leung, J. Zhang, T. K. Lau [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352, № 9144. – P. 1904–1905.
357. Maternal postpartum plasma folate status and preterm birth in a high-risk US population / B. Olapeju, A. Saifuddin, G. Wang [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2019. – Vol. 22, № 7. – P. 1281–1291. – DOI: 10.1017/S1368980018003221.
358. Maternal-fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with preterm birth / T. Rosenfeld, H. Salem, G. Altarescu [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296, № 2. – P. 215–222. – DOI: 10.1007/s00404-017-4412-y.
359. May the morphological findings in the first-trimester abortion materials be indicative of inherited thrombophilia? / E. Kaymaz, B. D. Gun, G. C. Genc [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2020. – Vol. 46, № 11. – P. 2261–2271. – DOI: 10.1111/jog.14419.

360. Mechanisms of thrombin-Induced myometrial contractions : potential targets of progesterone / F. Nishimura, H. Mogami, K. Moriuchi [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – e0231944. – DOI: 10.1371/journal.pone.0231944.
361. Meng, Y. Fathers count: the impact of paternal risk factors on birth outcomes / Y. Meng, S. W. Groth // *Matern. Child Health J.* – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 401–408. – DOI: 10.1007/s10995-017-2407-8.
362. Mid-gestation serum lipidomic profile associations with spontaneous preterm birth are influenced by body mass index / K. Borkowski, J. W. Newman, N. Aghaeepour [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 11. – e0239115. – DOI: 10.1371/journal.pone.0239115.
363. Modeling differential effects of maternal dietary patterns across severity levels of preterm birth using a partial proportional odds model / A. A. Mitku, T. Zewotir, D. North [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 5491. – DOI: 10.1038/s41598-020-62447-4.
364. Modzelewska, B. Beta-adrenoceptors in obstetrics and gynecology / B. Modzelewska // *Dev Period Med.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 93–98.
365. Modzelewska, B. The effect of the release of exogenous nitric oxide on the responses of the pregnant human myometrium to oxytocin / B. Modzelewska, T. Kleszczewski, A. Kostrzewska // *J. Mother. Child.* – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 301–307. – DOI: 10.34763/devperiodmed.20182204.301307.
366. Monitoring uterine activity during labor : clinician interpretation of electrohysterography versus intrauterine pressure catheter and tocodynamometry / T. Y. Euliano, M. T. Nguyen, S. Darmanjian [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 9. – P. 831–838. – DOI: 10.1055/s-0036-1572425.
367. Morgan, J. A. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with pre-eclampsia : systematic review / J. A. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – e56907. – DOI: 10.1371/journal.pone.0056907.

368. Neighborhood privilege, preterm delivery, and related racial/ethnic disparities : an intergenerational application of the index of concentration at the extremes / B. P. Shrimali, M. Pearl, D. Karasek [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 189, № 5. – P. 412–421. – DOI: 10.1093/aje/kwz279.
369. New electrohysterogram-based estimators of intrauterine pressure signal, tonus and contraction peak for non-invasive labor monitoring / C. Benalcazar-Parra, J. Garcia-Casado, Y. Ye-Lin [et al.] // *Physiol. Meas.* – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 085003. – DOI: 10.1088/1361-6579/ab37db.
370. Nitric oxide donors for treating preterm labour / K. Duckitt, S. Thornton, O. P. O'Donovan, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 5. – CD002860. – DOI: 10.1002/14651858.CD002860.pub2.
371. Nitric oxide synthase expression and functional response to nitric oxide are both important modulators of circulating angiogenic cell response to angiogenic stimuli / C. Heiss, A. Schanz, N. Amabile [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 11. – P. 2212–2218. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.211581.
372. Novel tocolytic strategy : modulating Cx43 activity by S-nitrosation / S. D. Barnett, H. Asif, M. T. Anderson, I. L. O. Buxton // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2021. – Vol. 376, № 3. – P. 444–453. – DOI: 10.1124/jpet.120.000427.
373. Obstetric outcomes of intramural leiomyomas in pregnancy / R. Arisoy, E. Erdogdu, E. E. Bostanct [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, № 6. – P. 844–848.
374. Occurrence and related factors of preterm birth in Guangxi Zhuang Autonomous Region during 2017-2019 / L. Kong, Z. X. Chen, Y. Q. Qin [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2020. – Vol. 100, № 42. – P. 3338–3341. – DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200804-02276.
375. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy / P. Middleton, J. C. Gomersall, J. F. Gould [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 11, № 11. – CD003402. – DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.

376. Osaghae, B. E. Gestational and hormonal effects on magnesium sulfate's ability to inhibit mouse uterine contractility / B. E. Osaghae, S. Arrowsmith, S. Wray // *Reprod Sci.* – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 1570–1579. – DOI: 10.1007/s43032-020-00185-8.
377. Overly optimistic prediction results on imbalanced data : a case study of flaws and benefits when applying over-sampling / G. Vandewiele, I. Dehaene, G. Kovács [et al.] // *Artif. Intell. Med.* – 2021. – Vol. 111. – P. 101987. – DOI: 10.1016/j.artmed.2020.101987.
378. Pakniat, H. The Relationship of pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin with adverse pregnancy outcomes: a prospective study / H. Pakniat, A. Bahman, I. Ansari // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2019. – Vol. 69, № 5. – P. 412–419. – DOI: 10.1007/s13224-019-01217-3.
379. Particulate matter exposure, dietary inflammatory index and preterm birth in Mexico city, Mexico / M. A. Buxton, W. Perng, M. M. Tellez-Rojo [et al.] // *Environ Res.* – 2020. – Vol. 189. – P. 109852. – DOI: 10.1016/j.envres.2020.109852.
380. Patel, S. S. Drugs for the treatment and prevention of preterm labor / S. S. Patel, J. Ludmir // *Clin Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 159–172. – DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.001.
381. Paternal education and adverse birth outcomes in Canada / G. D. Shapiro, T. Bushnik, A. J. Sheppard [et al.] // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2017. – Vol. 71, № 1. – P. 67–72. – DOI: 10.1136/jech-2015-206894.
382. Paternal violent criminality and preterm birth : a Swedish national cohort study / C. Liu, N. Långström, C. Ekéus [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 307. – DOI: 10.1186/s12884-020-02964-2.
383. Periconceptional stressors and social support and risk for adverse birth outcomes / K. A. Weber, S. L. Carmichael, W. Yang [et al.]; National Birth Defects Prevention Study // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 487. – DOI: 10.1186/s12884-020-03182-6.

384. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology : a retrospective cohort study / L. L. Lei, Y. L. Lan, S. Y. Wang [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2019. – Vol. 132, № 20. – P. 2408–2416. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000000484.
385. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes : is there a role for vitamin D? / A. M. Uwitonze, P. Uwambaye, M. Isyagi [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 180. – P. 65–72. – DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.01.010.
386. Perspective: L-arginine and L-citrulline supplementation in pregnancy : a potential strategy to improve birth outcomes in low-resource settings / A. M. Weckman, C. R. McDonald, J. B. Baxter [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2019. – Vol. 10, № 5. – P. 765–777. – DOI: 10.1093/advances/nmz015.
387. Petraglia, F. Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition / F. Petraglia, A. Imperatore, J. R. Challis // *Endocr Rev.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 783–816.
388. Phillippe, M. Cell-free fetal DNA - a trigger for parturition / M. Phillippe // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 26. – P. 2534–2536.
389. Placental pathological findings in preterm birth / C. M. Salafia, C.A. Vogel, A. M. Vintzileos [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 165. – P. 934–938.
390. Placental stem villus arterial remodeling associated with reduced hydrogen sulfide synthesis contributes to human fetal growth restriction / L. Lu, J. Kingdom, G. J. Burton, T. Cindrova-Davies // *Am. J. Pathol.* – 2017. – Vol. 187, № 4. – P. 908–920. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.12.002.
391. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes / S. A. Mastrolia, M. Mazor, G. Loverro [et al.] // *Peer. J.* – 2014. – Vol. 2. – e653. – DOI: 10.7717/peerj.653.
392. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery / R. Kelly, C. Holzman, P. Senagore [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 170, № 2. – P. 148–158. – DOI: 10.1093/aje/kwp131.]

393. Plasma concentrations of long chain N-3 fatty acids in early and mid-pregnancy and risk of early preterm birth / S. F. Olsen, T. I. Halldorsson, A. L. Thorne-Lyman [et al.] // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 35. – P. 325–333. – DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.07.009.
394. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G and -844G/A variants in idiopathic recurrent pregnancy loss / K. Magdoud, V.G. Herbein, R. Touraine [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, № 3. – P. 246–252. – DOI: 10.1111/aji.12116.
395. Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in pre-eclampsia / A. V. D'Elia, D. Fabbro, L. Driul [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 97–105. – DOI: 10.1055/s-0030-1270334.
396. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism in women with pre-eclampsia / T. Häkli, E. - L. Romppanen, M. Hiltunen [et al.] // *Genet Test.* Fall. – 2003. – Vol. 7, № 3. – P. 265–268. – DOI: 10.1089/109065703322537313.
397. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, pre-term delivery, and evidence of placental hemorrhage / J. W. Gargano, C. B. Holzman, P. K. Senagore [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201, № 3. – P. 317.e1-9. – DOI: 10.1016/j.ajog.2009.05.060.
398. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography / W. L. Maner, R.E. Garfield, H. Maul [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 101. – P. 1254–1260.
399. Prediction of pregnancy complications by second-trimester uterine artery Doppler assessment in monochorionic twins / G. Masini, C. Tordini, A. Pietrosante [et al.] // *J. Clin. Ultrasound*. – 2019. – Vol. 47, № 7. – P. 399–404. –DOI: 10.1002/jcu.22734.
400. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen / J. H. Rowe, J. M. Ertelt, L. Xin, S. S. Way // *Nature*. – 2012. – Vol. 490, № 7418. – P. 102–106.

401. Prenatal maternal cortisol levels and infant birth weight in a predominately low-income Hispanic cohort / A. K. Peterson, C. M. Toledo-Corral, T. A. Chavez [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 18. – P. 6896. – DOI: 10.3390/ijerph17186896.
402. Prepregnancy overweight and obesity are associated with an increased risk of preterm birth in chinese women / X. J. Su, S. J. Huang, X. Li, Q. L. Du // *Obes. Facts*. – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 237–244. – DOI: 10.1159/000506688.
403. Preterm labour and birth: NICE guideline [NG25] // NICE, 2019. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
404. Preterm labour detection by use of a biophysical marker: the uterine electrical activity / K. M. Catherine, T. Jeremy, S. Rihana, G. Germain / *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 5.
405. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 458–474.
406. Prevalence of and risk factors for abnormal vaginal flora and its association with adverse pregnancy outcomes in a rural district in north-east Bangladesh / A. H. Baqui, A. C. C. Lee, A. K. Koffi [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98, № 3. – P. 309–319. – DOI: 10.1111/aogs.13492.
407. Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells : implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition / H. Tan, L. Yi, N. S. Rote [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 719–730.
408. Prophylactic treatment for preeclampsia in high-risk teenage primigravidae with nitric oxide donors : a pilot study / M. Abdel Razik, S. El-Berry, M. Abosereah [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, № 16. – P. 2617–2620. – DOI: 10.3109/14767058.2015.1094793.

409. Psychobiobehavioral model for preterm birth in pregnant women in low- and middle-income countries / S. S. Premji, I. S. Yim, A. Dosani Mawji [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 450309. – DOI: 10.1155/2015/450309.
410. Psychosocial and biological paternal role in pregnancy outcomes / M. Kashanian, M. Faghankhani, H. Hadizadeh [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 22. – P. 1–10. – DOI: 10.1080/14767058.2018.1488167.
411. Punitha, N. Multifractal analysis of uterine electromyography signals to differentiate term and preterm conditions / N. Punitha, S. Ramakrishnan // *Proc. Inst. Mech. Eng. H.* – 2019. – Vol. 233, № 3. – P. 362–371. – DOI: 10.1177/0954411919827323.
412. Qualitative assessment of interpretability and observer agreement of three uterine monitoring techniques / K. M. J. Thijssen, J. G. L. J. Tissink, J. P. Dieleman [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020. – Vol. 255. – P. 142–146. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.008.
413. Racial inequality in perinatal outcomes in two Brazilian birth cohorts / J. M. Fonseca, A. A. M. Silva, P. R. H. Rocha [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2021. – Vol. 54, № 1. – e10120. – DOI: 10.1590/1414-431X202010120.
414. Radwan, N. E. Risk factors and pregnancy outcome of preterm labor / N. E. Radwan, S. A. Nour, G. A. Hamed // *IOSR Journal of Nursing and Health Science.* – 2015. – Vol. 4, № 6. – P. 83–94.
415. Rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K. M. Miranda, G. Michael, A. David, A. Wink // *Biology and Chemistry.* – 2001. – № 1(5). – P. 62–71.
416. Rath, W. Acute tocolysis - a critical analysis of evidence-based data / W. Rath, S. Kehl // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2018. – Vol. 78, № 12. – P. 1245–1255. – DOI: 10.1055/a-0717-5329.

417. Recent advances in the genetics of preterm birth / M. Wadon, N. Modi, H. S. Wong [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2020. – Vol. 84, № 3. – P. 205–213. – DOI: 10.1111/ahg.12373.
418. Recurrent pregnancy loss, plasminogen activator inhibitor-1 (-675) 4G/5G polymorphism and antiphospholipid antibodies in Czech women / I. Subrt, Z. Ulcova-Gallova, M. Cerna [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, № 1. – P. 54–58. – DOI: 10.1111/aji.12099.
419. Redman, C. W. Latest advances in understanding preeclampsia / C. W. Redman, I. I. Sargent // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – P. 1592–1594. DOI: 10.1126/science.1111726.
420. Reduced expression of hydrogen sulfide-generating enzymes down-regulates 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in chorion during term and preterm labor / Q. Sun, Z. Chen, P. He [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2018. – Vol. 188, № 1. – P. 63–71. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.09.006.
421. Reducing the risk of preterm birth by ambulatory risk factor management / R. Berger, W. Rath, H. Abele [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2019. – Vol. 116, № 50. – P. 858–864. – DOI: 10.3238/arztebl.2019.0858.
422. Relationship between preterm birth and post-partum periodontal maternal status: a hospital-based Romanian study / I. C. Micu, A. Roman, F. Ticala [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 301, № 5. – P. 1189–1198. – DOI: 10.1007/s00404-020-05521-6.
423. Rengarajan, A. Maternal disease and gasotransmitters / A. Rengarajan, A. K. Mauro, D. S. Boeldt // *Nitric Oxide.* – 2020. – Vol. 96. – P. 1–12. – DOI: 10.1016/j.niox.2020.01.001.
424. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia : a single center case-control study / L. M. Procopciuc, G. Nemeti, E. Buzdugan [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2019. – Vol. – Vol. 18. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.preghy.2019.08.006.

425. Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor / A. E. M. S. Hosny, M. N. Fakhry, W. El-Khayat, M. T. Kashef // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 83, № 3. – P. 280–287. – DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000243.
426. Risk factors for adverse outcomes in vaginal preterm breech labor / A. Toijonen, S. Heinonen, M. Gissler, G. Macharey // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 303, № 1. – P. 93–101. – DOI: 10.1007/s00404-020-05731-y.
427. Risk factors, clinical symptoms, laboratory findings and imaging of pregnant women infected with COVID-19 in North of Iran / S. Kazemi Aski, S. H. Sharami, F. Hosseinzadeh [et al.] // *Arch Iran Med.* – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. 856–863. – DOI: 10.34172/aim.2020.114.
428. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm / A. Boivin, Z. C. Luo, F. Audibert [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, № 5. – P. 1177–1184. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000000813.
429. Risk of preterm delivery in singletons conceived by in vitro fertilization / P. Yang, H. Kang, C. Ma [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 35, № 8. – P. 661–664. – DOI: 10.1080/09513590.2018.1525702.
430. Risk of spontaneous preterm birth in relation to maternal depressive, anxiety, and stress symptoms / S. E. Sanchez, G.C. Puente, G. Atencio [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 58, № 1–2. – P. 25–33.
431. Robinson, H. A new slow releasing, H₂S generating compound, GYY4137 relaxes spontaneous and oxytocin-stimulated contractions of human and rat pregnant myometrium / H. Robinson, S. Wray // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 9. – e46278. – DOI: 10.1371/journal.pone.0046278.
432. Role of EG-VEGF in human placentation : physiological and pathological implications / P. Hoffmann, Y. Saoudi, M. Benharouga [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 13, Is. 8b. – P. 2224–2235. – DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00554.x.

433. Role of parental social class in preterm births and low birth weight in association with child mortality : a national retrospective cohort study in Korea / M. Son, S. J. An, S. A. Choe [et al.] // *Yonsei. Med. J.* – 2020. – Vol. 61, № 9. – P. 805–815. – DOI: 10.3349/ymj.2020.61.9.805.
434. Romero, R. Intrauterine infection, preterm labor, and cytokines / R. Romero, O. Erez, J. Espinoza // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. – Vol. 12, № 7. – P. 463–465.
435. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science.* – 2014. – Vol. 345, № 6198. – P. 760–765.
436. Saccone, G. Prior uterine evacuation of pregnancy as in-dependent risk factor for preterm birth : a systematic review and metaanalysis / G. Saccone, L. Perriera, V. Berghella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 5. – P. 572–591. –DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.044.
437. SARS-CoV-2 and pregnancy: a review of the facts / R. M. Czeresnia, A. T. A. Trad, I. S. W. Britto [et al.] // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 42, № 9. – P. 562–568. – DOI: 10.1055/s-0040-1715137.
438. Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery : us preventive services task force recommendation statement / D. K. Owens, K. W. Davidson, A. H. Krist [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1286–1292. – DOI: 10.1001/jama.2020.2684.
439. Second trimester serum biomarker screen for fetal aneuploidies as a predictor of preterm delivery : a population-based study / S. Nunthapiwat, R. Sekararithi, C. Wanapirak [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2019. – Vol. 84, № 4. – P. 326–333. – DOI: 10.1159/000495614.
440. Second-trimester plasma mannose-binding lectin levels and risk of preterm birth / L. K. Wang, M. C. Huang, C. C. Liu, C. P. Chen // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 678–683. – DOI: 10.1080/14767058.2016.1182978.

441. Serum nitric oxide metabolites as a predictive factor of premature delivery / T. M. Maciejewski, R. Łęcka, M. Chełchowska [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2015. – Vol. 39, № 229. – P. 14–17.
442. Shahshahan, Z. Maternal plasma nitric oxide metabolites and cervical length assessment in predicting the tocolytic therapy in preterm labor in Isfahan / Z. Shahshahan, M. Nourbakhsh, F. E. Jazi // *J. Res. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 21. – P. 128. – DOI: 10.4103/1735-1995.196610.
443. Shree, R. Short interpregnancy interval increases the risk of preterm premature rupture of membranes and early delivery / R. Shree, A. B. Caughey, S. Chandrasekaran // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 31, № 22. – P. 3014–3020. – DOI: 10.1080/14767058.2017.1362384.
444. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor-4 and of autophagy-related gene 16 like-1 gene for predisposition of premature delivery : a prospective study / C. Liassides, A. Papadopoulos, C. Siristatidis [et al.] // *J. Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 40. – e17313. – DOI: 10.1097/MD.00000000000017313.].
445. SKA2 gene - A novel biomarker for latent anxiety and preterm birth prediction / J. Ijabi, H. Moradi-Sardareh, R. Afrisham [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 237. – P. 106–112. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.013.
446. Smaill, F. M. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / F. M. Smaill, J. C. Vazquez // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 2019, № 11. – CD000490. – DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub4.
447. Smoking and drinking habits of women in subsequent pregnancies after specific advice about the dangers of these exposures during pregnancy / H. J. Odendaal, L.T. Brink, D.G. Nel [et al.] // *S. Afr. Med. J.* – 2020. – Vol. 110, № 11. – P. 1100–1104. – DOI: 10.7196/SAMJ.2020.v110i11.14667.

448. SNPs and transcriptional activity of genes of innate and adaptive immunity at the maternal-fetal interface in woman with preterm labour, associated with preterm premature rupture of membranes / E. S. Lyubomirskaya, A. M. Kamyshnyi, Y. Y. Krut [et al.] // *Wiad Lek.* – 2020. – Vol. 73, № 1. – P. 25–30.
449. Socioeconomic characteristics of women with substance use disorder during pregnancy and neonatal outcomes in their newborns : a national registry study from the Czech Republic / V. Mravčík, B. Nechanská, R. Gabrhelík [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2020. – Vol. 209. – P. 107933. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107933
450. Socioeconomic status and adverse birth outcomes : a population-based canadian sample / E. E. Campbell, J. Gilliland, P. D. N. Dworatzek [et al.] // *J. Biosoc. Sci.* – 2018. – Vol. 50, № 1. – P. 102–113. – DOI: 10.1017/S0021932017000062.
451. Solanki, J. D. Heart rate variability is reduced in normal pregnancy irrespective of trimester : a cross-sectional study from Gujarat, India / J. D. Solanki, F. H. Desai, K. H. Desai // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 626–631.
452. Solution structure of calmodulin bound to the target peptide of endothelial nitric oxide synthase phosphorylated at Thr495 / M. Piazza, V. Taiakina, S. R. Guillemette [et al.] // *Biochemistry.* – 2014. – Vol. 53, № 8. – P. 1241–1249. – DOI: 10.1021/bi401466s.
453. Song, J. E. Amniotic fluid total antioxidant capacity and nitric oxide in emergency cerclage / J. E. Song, S. J. Park, K. Y. Lee // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, № 20. – P. 3364–3367. – DOI: 10.3109/14767058.2015.1127343.
454. Stanek, J. Clustering of maternal/fetal clinical conditions and outcomes and placental lesions / J. Stanek, J. Biesiada // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 6. – P. 493.e1–8. – DOI: 10.1016/j.ajog.2012.03.025.
455. Status and related factors of depression, perceived stress, and distress of women at home rest with threatened preterm labor and women with healthy pregnancy in Taiwan / H. Y. Hung, P. F. Su, M. H. Wu, Y. J. Chang // *J. Affect Disord.* – 2021. – Vol. 280, Pt. A. – P. 156–166. – DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.062.

456. Stelzl, P. Maintenance tocolysis : a reappraisal of clinical evidence / P. Stelzl, S. Kehl, W. Rath // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 300, № 5. – P. 1189–1199. – DOI: 10.1007/s00404-019-05313-7.
457. Stock, S. J. Maternal smoking and preterm birth : an unresolved health challenge / S. J. Stock, L. Bauld // *PLoS Med.* – 2020. – Vol. 17, № 9. – e1003386. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1003386.
458. Stress during pregnancy and epigenetic modifications to offspring dna : a systematic review of associations and implications for preterm birth / A. L. Nowak, C. M. Anderson, A. R. Mackos [et al.] // *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 134–145. – DOI: 10.1097/JPN.0000000000000471.
459. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor / A. A. Ali, A. K. Sayed, L. E. Sherif [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145, № 2. – P. 139–148. – DOI: 10.1002/ijgo.12793.
460. Tachibana, M. Placental examination / M. Tachibana, M. Nakayama, Y. Miyoshi // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – Vol. 28, № 2. – P. 95–100. – DOI: 10.1097/GCO.0000000000000249.
461. Tada, K. Effects of L-dopa or dopamine on human decidual prostaglandin synthesis / K. Tada, T. Kudo, Y. Kishimoto // *Acta Med Okayama.* – 1991. – Vol. 45, № 5. – P. 333–338.
462. Thaxton, J. E. TLR9 activation coupled to IL-10 deficiency induces adverse pregnancy outcomes / J. E. Thaxton, R. Romero, S. Sharma // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, № 2. – P. 1144–1154.
463. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, R. Romero // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 3. – P. 193–201.
464. The AGT haplotype of the ESR2 gene containing the polymorphisms rs2077647A, rs4986938G, and rs1256049T increases the susceptibility of unex-

- plained recurrent spontaneous abortion in women in the Chinese Hui population / D. Tang, J. Bao, G. Bai [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2020. – Vol. 26. – e921102. – DOI: 10.12659/MSM.921102
465. The association between iron-deficiency anemia and adverse pregnancy outcomes : a retrospective report from Pakistan / T. Mahmood, A. U. Rehman, G. Tserenpil [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, № 10. – e5854. – DOI: 10.7759/cureus.5854.
466. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss / A. Poursadegh Zonouzi, N. Chaparzadeh, S. Ghorbian [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – Vol. 30, № 10. – P. 1353–1359. – DOI: 10.1007/s10815-013-0071-5.
467. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 4.
468. The dynamics of autonomic nervous system activity and hemodynamic changes in pregnant women / M. Balajewicz-Nowak, A. Furgala, K. Pitynski [et al.] // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 70–77.
469. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion / Y. M. Kim, P. Chaemsaitong, R. Romero [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, № 17. – P. 2001–2009.
470. The interaction effect of angiogenesis and endothelial dysfunction-related gene variants increases the susceptibility of recurrent pregnancy loss / E. A. Trifonova, M. G. Swarovskaya, O. A. Ganzha [et al.] // *J. Assist Reprod. Genet.* – 2019. – Vol. 36, № 4. – P. 717–726. – DOI: 10.1007/s10815-019-01403-2.
471. The joint role of thyroid function and iodine status on risk of preterm birth and small for gestational age : a population-based nested case-control study of Finnish

- women / A. C. Purdue-Smithe, T. Männistö, G. A. Bell [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 2573. – DOI: 10.3390/nu11112573.
472. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6, № 237. – P. 237ra65. – DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599.
473. The preterm prediction study : maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation / R. L. Copper, R. L. Goldenberg, A. Das [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1996. – 175, № 5. – P. 1286–1292.
474. The prevalence of abnormal vaginal flora and predictive factors for intrauterine infection in pregnant Korean women with preterm labor / K. Y. Oh, C. H. Jin, Y. H. Sohn [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 44, № 3. – P. 429–433.
475. The promise and pitfalls of precision medicine to resolve black-white racial disparities in preterm birth / H. H. Burris, C. J. Wright, H. Kirpalani [et al.] // *Pediatr Res.* – 2020. – Vol. 87, № 2. – P. 221–226. – DOI: 10.1038/s41390-019-0528-z].
476. The role of infection in preterm labour and delivery / R. Romero, R. Gómez, T. Chaiworapongsa [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 41–56.
477. The role of sympathetic nerves in control of the nonpregnant and pregnant human uterus / H. Nakanishi, J. McLean, C. Wood [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 1969. – Vol. 11. – P. 20–33.
478. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy / E. Reshetnikov, I. Ponomarenko, O. Golovchenko [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 390–395. – DOI: 10.1016/j.tjog.2018.11.035.
479. Thrombophilia associated gene polymorphisms : does use of medication, including anti-coagulants, minerals or folic acid, prevent the miscarriages? / I. Aslan, S. Ozyigit, L. T. Paul [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 141. – P. 103172. – DOI: 10.1016/j.jri.2020.103172.

480. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Greek women / M. Chatzidimitriou, D. Chatzidimitriou, M. Mavridou [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* – 2017. – Vol. 39, № 6. – P. 590–595. – DOI: 10.1111/ijlh.12703.
481. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery : a prospective observational cohort study in Norway / M. Nordqvist, B. Jacobsson, A. L. Brantsæter [et al.] // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – e018021. – DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018021.
482. TLR9 provokes inflammation in response to fetal DNA : mechanism for fetal loss in preterm birth and preeclampsia / A. Scharfe-Nugent, S. C. Corr, S. B. Carpenter [et al.] // *J. Immunol.* – 2012. – Vol. 188, № 11. – P. 5706–5712.
483. Tocolysis : a review of the literature / M. Hanley, L. Sayres, E. S. Reiff [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 50–55. – DOI: 10.1097/OGX.0000000000000635.
484. Treatment of antiphospholipid syndrome / M. Radin, I. Cecchi, E. Rubini [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 221. – P. 108597. – DOI: 10.1016/j.clim.2020.108597.
485. Two novel genetic variants in the mineralocorticoid receptor gene associated with spontaneous preterm birth / I. Christiaens, Q. W. Ang, L. N. Gordon [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2015. – Vol. 16. – P. 59. – DOI: 10.1186/s12881-015-0205-y.
486. Urinary catecholamines and salivary cortisol on workdays and days off in relation to job strain among female health care providers / K. Fujiwara, E. Tsukishima, S. Kasai [et al.] // *Scand. J. Work Environ Health.* – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 129–138.
487. Uterine contractions clustering based on electrohysterography / F. Esgalhado, A. G. Batista, H. Mouriño [et al.] // *Comput. Biol Med.* – 2020. – Vol. 123. – P. 103897. – DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.103897.

488. Uterine electromyography and light-induced fluorescence in the management of term and preterm labor / R. E. Garfield, H. Maul, W. Maner [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2002. – Vol. 9, № 5. – P. 265–275.
489. Uterine electromyography during active phase compared with latent phase of labor at term / A. Trojner Bregar, M. Lucovnik, I. Verdenik [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95, № 2. – P. 197–202. – DOI: 10.1111/aogs.12818.
490. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation : observations in pregnant women and nonhuman primates / K. M. Adams Waldorf, N. Singh, A. R. Mohan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 6. – 830.e1–830.e19.
491. Variants in the fetal genome near pro-inflammatory cytokine genes on 2q13 associate with gestational duration / X. Liu, D. Helenius, L. Skotte [et al.] // *Nat Commun.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 3927. – DOI: 10.1038/s41467-019-11881-8.
492. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection / K. Racicot, I. Cardenas, V. Wünsche [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191, № 2. – P. 934–941.
493. Vitamin D receptor polymorphisms in spontaneous preterm birth : a case-control study / M. Gašparović Krpina, A. Barišić, A. Peterlin [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2020. – Vol. 61, № 4. – P. 338–345. – DOI: 10.3325/cmj.2020.61.338.
494. Vitamin D status in pregnant women in Southern China and risk of preterm birth : a large-scale retrospective cohort study / L. Yu, Y. Guo, H. J. Ke [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 7755–7762. – DOI: 10.12659/MSM.919307.
495. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. – Geneva : World Heal Organ, 2015. – 98 p.
496. Wong - Baker FACES Pain Rating Skale / D. L. Wong, M. Hockenberry-Eaton, D. Wilson [et al.] // *Wong,s Essentials of Pediatric Nursing.* – 6-e. – St. Louis, 2001. – 1301 p.

497. World health organization : Preterm birth. – WHO, 2013. – Fact sheet № 363. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
498. Yengel, I. Association between FVL G1691A, FII G20210A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and Turkish women with recurrent pregnancy loss / I. Yengel, T. Yorulmaz, M. Api // *Med Glas (Zenica)*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 129–135. – DOI: 10.17392/1062-20.
499. Young, J. B. Catecholamines and the adrenal medulla / J. B. Young, L. Landsberg // *Williams Textbook of Endocrinology* / ed. J.D. Wilson [et al.]. – Philadelphia, PA : WB Saunders Company, 1998. – P. 665–728.
500. Zhao, L. X. Progress in research into the genes associated with venous thromboembolism / L. X. Zhao, B. Liu, C. S. Li // *World J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 100–104. – DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.003.
501. Zuspan, F. P. Myometrial and cardiovascular responses to alterations in plasma epinephrine and norepinephrine / F. P. Zuspan, L. A. Cibils, S. V. Pose // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1962. – Vol. 84. – P. 841–851.