

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт материнства
и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЖОЛОбОВ ЮРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ
РОДАМИ**

14.01.01. – акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Мальшкина Анна Ивановна

Доктор медицинских наук, профессор

Назаров Сергей Борисович

Иваново, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1. Сравнительная клиническая характеристика обследованных женщин ...	42
3.2. Факторы риска угрожающих преждевременных родов по результатам клинико-эпидемиологического исследования.	84
ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ПРОДУКЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГАЗОВ И ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ.....	91
4.1 Показатели продукции регуляторных газов.....	91
4.2 Показатели гемостаза.....	94
4.3 Прогностическое значение показателей свертывания крови при угрожающих преждевременных родах	106
ГЛАВА 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ГЕНОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ	109
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	130
ВЫВОДЫ.....	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	148
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Проблема охраны здоровья матери и ребенка в настоящее время рассматривается как важнейшая составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения. Одной из наиболее актуальных проблем в современном акушерстве являются преждевременные роды (ПР), частота которых, по данным мировой литературы, составляет от 5 до 18% [2, 45, 76, 91, 275].

Роды до 37 недель беременности являются ведущей причиной неонатальной смертности и второй по частоте причиной смерти детей в течение первых 5 лет жизни [184]. Угрожающие ПР – «большой акушерский синдром», обусловленный патологическими процессами, приводящими в 70% случаев к ПР, половина из которых возникают самопроизвольно, 30% в результате преждевременного разрыва плодных оболочек и 20% индуцированы по медицинским показаниям. Практическое значение научных исследований по данной теме обусловлено наличием многочисленных факторов риска недонашивания беременности и отдаленными последствиями нарушения здоровья детей [76, 91, 275].

Несмотря на многочисленные исследования, применение новых технологий и лекарственных препаратов, лечение угрожающих ПР остается недостаточно эффективным [45, 76, 160]. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется разработке методов первичной и вторичной профилактики данного синдрома. Факторы риска самопроизвольных ПР могут быть разделены на несколько групп: социально-гигиенические (социальный статус, образ жизни), популяционные (этническая или расовая принадлежность женщины), плодовые (пол плода, многоплодная беременность), отягощенный акушерский анамнез (ПР в исходе предыдущих беременностей), биохимические и ультразвуковые маркеры [202]. Несмотря на многочисленные исследования по выявлению факторов, приводящих к развитию ПР, лишь некоторые из них можно своевременно скорректировать.

Изучение факторов риска сохраняет свою актуальность и требует проведения исследования в разных странах, регионах этих стран с учетом социально-экономических условий, которые могут претерпевать изменения во времени, а также генетических особенностей.

При исследовании биохимических показателей наблюдается усиление продукции оксида азота при УПР [14]. Оксид азота в патогенезе УПР может выступать, с одной стороны, в качестве индуктора изменений шейки матки, с другой стороны, в качестве миорелаксанта [174]. Вместе с тем, выявленные изменения можно рассматривать как проявления компенсаторной реакции организма беременной, поскольку в литературе имеются данные о возможной клинической эффективности донаторов оксида азота при УПР [150, 240].

Изучению связи изменений продукции сероводорода при преждевременных родах посвящены единичные работы. Так, обнаружено снижение активности сероводород-продуцирующих энзимных систем при преждевременных родах [265]. Сероводород участвует в регуляции сосудистого тонуса, но механизм его действия на гладкую мускулатуру до конца не ясен [122, 151, 181, 186, 193, 194]. Имеются данные о снижении сократительной активности матки под влиянием данной молекулы за счет снижения содержания внутриклеточного кальция [161, 162, 163, 171, 192, 195, 295].

Данные об изменениях в системе гемостаза при преждевременных родах противоречивы. Ситуация усугубляется тем, что за последнее десятилетие существенно изменились подходы к диагностике и лечебной тактике при УПР, что затрудняет сопоставление данных, полученных в разные годы.

Развитие современных методов исследования позволило существенно расширить представление о наследственном генезе многих патологических состояний. При изучении этиологии и патогенеза угрозы невынашивания беременности необходимо учитывать генетические факторы предрасположенности, которые при взаимодействии со средовыми

обуславливают развитие целого ряда состояний: иммунопатологии, эндокринопатий, тромбофилий и др. [18].

Определенную роль в возникновении угрозы прерывания беременности могут играть полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза, приводящие к их аномальному синтезу или нарушению функциональной активности. Однако, данные разных авторов существенно противоречивы. Так, одни исследователи установили ассоциацию между риском преждевременных родов и наличием у пациентки патологии фактора V свертывания крови (FVL) [39, 40], но по данным Uvuz F. et al [266] и Kramer M.S. et al [213] связь между полиморфизмом генов, определяющих тромбофилии, и риском преждевременных родов отсутствует.

По литературным данным известно, что при беременности одним из основных механизмов защиты от чрезмерного сгущения крови является адекватная работа антикоагулянтной системы протеина С (РС) [156]. При физиологических условиях работа этой системы образует тромботический порог [146], превышение которого клинически проявляется различными осложнениями беременности.

При развитии угрожающих преждевременных родов, вероятно, нарушается баланс про- и антикоагулянтных систем из-за активизации тромбофилических механизмов. Повышенная концентрация в плазме тромбина приводит к его утеротоническому действию на миометрий и провоцирует развитие преждевременных родов.

В литературе имеются единичные работы по изучению прогностических критериев УПР, а систематические обзоры показали, что точность тестов для прогнозирования ПР недостаточна. Количество исследований, объединяющих все возможные факторы риска, невелико.

Понимание полиэтиологичности УПР в развитии тех или иных патогенетических механизмов их развития, требует персонализированного подхода к профилактике УПР и дифференцированной терапии развившегося синдрома.

Степень разработанности темы

В настоящее время факторам риска преждевременных родов уделяется большое внимание. Выделены основные группы факторов, приводящие к реализации преждевременных родов [45, 76, 91, 202]. Но, несмотря на многочисленные исследования, их изучение остается актуальным в связи с разными социально-экономическими параметрами регионов, изменяющимися во времени, генетической спецификой популяции.

В возникновении угрозы прерывания беременности определенную роль могут играть полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза, приводящие к их аномальному синтезу или нарушению функциональной активности. Однако, данные разных авторов существенно противоречивы [179, 257, 266, 318].

Множество известных исследований беременности акцентировано на резистентности к APC, вызванной Лейденовской мутацией FV - FVL(+). Так, исследование [175] показало, что врожденная тромбофилия теоретически может содействовать развитию преждевременных родов, но роль ее как фактора риска не известна. Мало исследована приобретенная резистентность к APC в отсутствие Лейденовской мутации (APCR(FVL-)). Известно, что женщины с приобретенной тромбофилией имеют повышенный риск потери беременности во II триместре [220]. Однако механизм потери беременности у этих женщин еще не изучен. Показатель резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С (APCR) не изучался как прогностический фактор при угрожающих преждевременных родах.

Цель научного исследования

Установить особенности гемостаза и полиморфизма генов системы гемостаза и генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, у женщин с угрожающими преждевременными родами для разработки способа прогнозирования исхода беременности.

Задачи исследования

1. Уточнить факторы риска угрожающих преждевременных родов в современных условиях на основании клинико-эпидемиологического исследования.
2. Установить особенности продукции регуляторных газов (оксид азота и сероводород) и состояния гемостаза у беременных с угрожающими преждевременными родами.
3. Выявить особенности полиморфизма генов системы гемостаза и генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, у женщин с угрожающими преждевременными родами.
4. Разработать способ прогнозирования исхода угрожающих преждевременных родов.

Научная новизна работы

Впервые установлен факт снижения продукции сероводорода при угрожающих преждевременных родах. Показано, что пролонгирование беременности более чем на 48 часов при проведении токолитической терапии гексопреналина сульфатом было характерно для женщин с повышенной продукцией сероводорода.

Установлены закономерные изменения функционального состояния гемостаза у беременных с угрожающими преждевременными родами, проявляющиеся тенденцией к гиперкоагуляции (укорочение АЧТВ и тромбинового времени, увеличение активности фактора Виллебранда) и усилению фибринолиза (повышение фибринолитической активности, увеличение концентрации РФМК и показателя LY30 по данным тромбоэластографии).

Доказано, что у пациенток с угрожающими преждевременными родами при эффективной токолитической терапии и пролонгации беременности на 48 часов и более, отклонения показателей гемостаза были менее выраженными

по сравнению с женщинами, у которых беременность завершилась преждевременными родами.

Установлены особенности полиморфизма генов системы гемостаза и генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, у женщин с угрожающими преждевременными родами: частота встречаемости варианта полиморфизма T/T гена *F13A1* и частота варианта полиморфизма 5G/5G гена *PAI-1-675* меньше, чем в контрольной группе. У женщин с угрожающими преждевременными родами, у которых беременность завершилась преждевременными родами реже встречается вариант полиморфизма гена *ITGA2* C807T T/T и чаще вариант C/C.

Впервые получены данные о снижении показателя резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С в плазме крови беременных женщин с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в сроках гестации 24-34 недели и доказана диагностическая значимость этого показателя для прогнозирования преждевременных родов у этих пациенток.

Теоретическая и практическая значимость научного исследования

В результате проведенного клинико-эпидемиологического исследования уточнены факторы риска угрожающих преждевременных родов в современных условиях, которые позволяют сформировать группу риска среди общей популяции беременных женщин.

Акушерской практике предложен новый способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах, включающий определение в плазме крови беременных женщин с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в сроках гестации 24-34 недели до начала сохраняющей терапии показателя резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С и при его значении, равном 0,94 или менее, позволяющий прогнозировать преждевременные роды.

Применение данного метода позволит оптимизировать схему маршрутизации беременных женщин с угрожающими преждевременными родами для обеспечения преимущественно антенатального трансфера.

Положения, выносимые на защиту

Отдельные социальные и клинико-анамнестические показатели, а также особенности течения настоящей беременности являются факторами риска угрожающих преждевременных родов в современных условиях.

При угрожающих преждевременных родах происходят закономерные изменения функционального состояния системы гемостаза, проявляющиеся тенденцией к гиперкоагуляции и усилению фибринолиза, ассоциированные с изменением частоты встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза и генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки.

Развитие преждевременных родов у беременных женщин с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в сроках гестации 24-34 недели сопровождается снижением показателя резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С в плазме крови, что позволяет использовать данный тест в качестве прогностического.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанный способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах (патент на изобретение № 2630573, Российская Федерация, МПК G01 N 33/86, G01 N 33/48), прошел предрегистрационные испытания в акушерской клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения РФ.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения РФ.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет достаточного числа обследованных, применения современных статистических методов. Общее число женщин, обследованных клинически и лабораторно в условиях акушерского стационара и женских консультаций – 176. Общее число женщин, которым проведено клинико-эпидемиологическое исследование в условиях женских консультаций - 748.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в проведении отбора, клинического обследования беременных женщин, включенных в исследование, а также в последующем наблюдении за течением беременности, родов, послеродового периода, состоянием новорожденных. Участие автора также включало проведение забор материала для лабораторного исследования. Автором самостоятельно проводилась систематизация, статистическая обработка, описание и анализ полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.01 — «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Основные разделы работы представлены на Международном конгрессе по перинатальной медицине (Москва, 2013); VIII Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2013); XV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва,

2014); Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново 2014, 2015); Региональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Генетический контроль сосудистого и гемостатического гомеостаза и его роль в акушерстве» (Иваново 2014); Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка» (Иваново 2015); III Межрегиональной научно-практической конференции врачей ЦФО с международным участием, посвященной 85-летию ИвГМА (Иваново, 2015); Межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Городковские чтения», посвященной 35-летию со дня основания института (Иваново, 2015); IX Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 2016); XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016); Всероссийской конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 2017); Международной научной конференции (Ярославль, 2017); V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иваново, 2017); X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме (Геленджик, 2017), XI региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Ярославль, 2018).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 182 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографию. Список литературы включает 318 источников, в том числе 116 отечественных и 202 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 10 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФАКТОРАХ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Преждевременное прерывание беременности - самая актуальная и изучаемая патология в современном акушерстве [2, 84, 85, 126]. Частота досрочного родоразрешения составляет 5 – 10% и не имеет тенденции к снижению [2, 84]. В последние годы количество преждевременных родов возрастает в связи с использованием новых репродуктивных технологий [2, 84, 85].

Преждевременные роды ассоциируются с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности [16, 85, 97]. Перинатальная смертность при досрочном прерывании беременности наблюдается, в среднем, в 10 раз чаще, чем при своевременном родоразрешении. Но за последние годы наметилась тенденция к снижению данного показателя недоношенных детей в развитых странах. Так, смертность детей при массе тела 1000 – 1500 г снизилась на 45%, при массе 500 – 1000 г – на 70% [5, 16].

Результаты недавних исследований показали, что перинатальная заболеваемость недоношенных детей выше в 3-4 раза по сравнению с доношенными новорожденными. Высокая частота перинатальной смертности и перинатальной заболеваемости недоношенных детей являются важными экономическими и социальными проблемами для государства, поскольку связаны с высокими финансовыми затратами на выхаживание, реабилитацию и адаптацию этих детей [5, 16, 22, 65, 109].

Перинатальные риски возводят преждевременные роды в ранг особо значимых осложнений и требуют дальнейших исследований в области профилактики, этиологии, диагностики, лечения и родоразрешения [64, 69, 178, 300].

Причины и факторы риска преждевременных родов

Преждевременные роды - это полиэтиологическое состояние. Многочисленные исследования посвящены изучению причин недонашивания беременности, в результате чего были определены этиологические факторы, непосредственно приводящие к преждевременному рождению, а также факторы, достоверно ассоциированные с преждевременными родами. Основными причинами досрочного прерывания беременности, по последним данным, являются социальные, эндокринные, инфекционные, иммунные факторы, использование вспомогательных репродуктивных технологий, структурные изменения шейки матки, коагулопатии [8, 35, 36, 46, 65, 88]. Поэтому решающее значение имеет разработка и внедрение в практику прогнозирования преждевременных родов, основанного на выявлении факторов риска [202, 275]. Однако социально-демографические и медико-организационные факторы в различных регионах разнообразны, что требует эпидемиологического подхода к определению причин и факторов, приводящих к недонашиванию беременности [72, 267, 268, 269, 270, 271, 272].

К факторам риска досрочного прерывания относятся низкий социальный и экономический статус, неблагоприятные условия труда, молодой и старший возраст (более 30 лет) [148, 170, 224, 271, 272], интенсивное курение [245, 246, 247], употребление наркотиков, наличие преждевременных родов в анамнезе. В настоящее время выделены такие факторы риска как периодонтит [227, 247], семейный анамнез по материнской линии по невынашиванию, мертворождение в анамнезе, маловодие, многоплодие, сахарный диабет [25, 84, 85, 234], гипертензивные расстройства при беременности [264, 268], избыточная масса тела [228, 271], бесплодие [254], искусственные аборты в анамнезе [239], первичная дисменорея [258], преэклампсия [117], несостоятельность шейки матки, применение стероидов [234], урогенитальная инфекция [312], расовая принадлежность [267].

Особенности пищевого поведения также являются фактором риска невынашивания [242, 281]. Несмотря на то, что большая часть беременных

питается регулярно, принимает горячую пищу, немалая доля не придерживается принципов рационального питания [24]. Нерациональное питание во время беременности приводит к увеличению частоты осложнений гестации (преэклампсия, невынашивание, анемия, задержка роста плода), родов (родовой травматизм, аномалии родовой деятельности), гипогалактии в послеродовом периоде. При беременности важен не только качественный и количественный состав продуктов питания, но и регулярность приемов пищи. Доказано, что умеренное употребление рыбы при беременности приводит к снижению частоты досрочного родоразрешения. Недостаточное употребление молочных продуктов, мяса, яиц может стать причиной преэклампсии, острого жирового гепатоза, неалкогольной жировой болезни печени, врожденных дефектов развития, дефектов нервной трубки [21, 24]. Таким образом, нарушения пищевого поведения могут привести к угрозе прерывания, кроме того, увеличивается риск перинатальной смертности, врожденных пороков развития, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности [242, 250]. Все это обуславливает необходимость привлечения к данной проблеме специалистов различного профиля и проведения масштабной научно-просветительской работы среди беременных на этапе прегравидарной подготовки [97].

Ряд исследователей подчеркивает значение психоэмоциональных факторов в развитии данной патологии [108, 127, 129, 133, 134, 136, 158, 243, 256, 261, 262, 273]. Было обнаружено, что беременные с угрозой прерывания характеризуются преобладанием астенических эмоций, таких как впечатлительность, робость, ранимость, склонность к экзальтированности, снижению самооценки [108, 273]. Чаще наблюдаются нарушения производственных и семейных отношений по сравнению с женщинами с благоприятным течением беременности. Данные изменения негативно влияют на течение последующей беременности и родов [262]. При анкетировании супружеских пар с невынашиванием беременности выявлено развитие соматических заболеваний, отказ от последующей беременности, что

явилось следствием психологического стресса [148, 154, 217]. Выявлено снижение показателей тревоги и депрессии у женщин с невынашиванием беременности после проведения психологической терапии [130, 147]. Таким образом, медицинское и психологическое лечение обоих супругов нужно проводить с целью повышения адаптации в браке и подготовки к новой беременности, которая связана со страхом очередного прерывания [147]. Кроме того женщины с невынашиванием беременности испытывают хронический стресс, обусловленный неблагоприятными условиями быта, низкой экономической обеспеченностью, нервными перегрузками [148]. Стресс, в свою очередь, приводит к ингибированию выработки прогестерона и к возникновению дефекта иммунной толерантности у матери, что ведет впоследствии к отторжению плода. Стресс связан с невынашиванием беременности в ранние сроки: вероятность выкидыша увеличивается в 2,7 раза при повышении уровня кортизола у матери выше базального уровня [152].

Досрочное прерывание беременности в анамнезе в свою очередь являются фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [252], сахарного диабета [253, 259] у матери, гипертензивных расстройств у будущего ребенка [209].

Помимо факторов риска, которые можно предотвратить и скорректировать во время проведения прегравидарной подготовки выделены следующие осложнения, способствующие досрочному родоразрешению: преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробная инфекция (хориоамнионит); преждевременная отслойка нормально расположенной или предлежащей плаценты; истмико-цервикальная недостаточность; пороки развития матки, миома матки; факторы, ведущие к перерастяжению матки (многоводие, макросомия при диабете, многоплодная беременность); инфекции верхних мочевых путей (бессимптомная бактериурия, пиелонефрит); хирургические операции при беременности; травмы; экстрагенитальные заболевания, связанные с нарушением метаболических процессов у беременной (гипертиреоз, артериальная гипертензия, анемия,

бронхиальная астма, заболевания сердца) [53, 62, 63, 84, 87, 95, 96]. Профилактика досрочного прерывания представляет собой трудную задачу, также направленную на предотвращение осложнений гестации, ведущих к невынашиванию. Большое значение имеют прегравидарная подготовка и пренатальное наблюдение за беременной [87, 96]. Прегравидарная подготовка предполагает применение антиагрегантов, ангиопротекторов, низкомолекулярных гепаринов, гестагенов, антибактериальной, противовоспалительной терапии. При ее проведении показатели распространенности преждевременных родов и других осложнений гестации значительно снижаются [87, 96]. Также необходимы своевременная диагностика и терапия возникающих нарушений: истмико-цервикальной недостаточности, инфекционно-воспалительных процессов, тромбофилии, лечение экстрагенитальной патологии. Все эти мероприятия целесообразны не только для предотвращения рождения недоношенного ребенка, но и для сохранения репродуктивного и общесоматического здоровья и жизни матери [75, 76].

Характеристика состояния системы гемостаза при беременности

Отклонения в системе гемостаза являются важным звеном развития акушерской патологии [39, 40, 70, 84, 87, 99, 100, 101, 102, 103]. Реализация гемостаза происходит за счет следующих взаимодействующих функционально-структурных компонентов: стенка кровеносных сосудов, плазменные факторы и клетки крови. Эндотелиальная выстилка сосудов взрослого человека состоит примерно из $1-6 \times 10^{13}$ клеток, весит около 1 кг. Многообразие функций эндотелия осуществляется через мембранные рецепторы для ряда молекул протеинов (факторы роста, коагулянты, антикоагулянты), метаболитов (оксид азота, серотонин) и гормонов (эндотелин-1). Эндотелий обладает высокой тромборезистентностью и взаимодействует с другими звеньями системы гемостаза. К основным функциям эндотелия относят образование ингибитора агрегации тромбоцитов, продукцию тканевого активатора фибринолиза, создание

антикоагуляционного потенциала, удаление из кровотока активированных факторов свертывания крови, а также выработку специфического вазодилататора (оксид азота) и вазоконстриктора (эндотелин) [39, 40]. Повреждение эндотелия наблюдается при различных осложнениях гестации (невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки роста плода, антифосфолипидном синдроме, аутоиммунных заболеваниях, что способствует активации свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза [23, 26, 39, 40, 67, 96, 208].

Гемостазиологические нарушения у пациенток с невынашиванием выявляются в 61,6% случаев. Чаще всего – это гиперагрегационный синдром (22,2%), тромбофилия (17,8%), гипергомоцистеинемия (12,2%) [153]. Также нарушения гемодинамики наблюдаются на фоне гормональных отклонений, персистирующих инфекций [88, 101, 102].

Большое диагностическое значение среди осложнений беременности связанных с тромбозами имела диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС) [7, 9, 33, 40]. Однако в настоящее время применяется исследование ряда генетически обусловленных дефектов гемостаза (мутация протромбина, фактора V Лейдена и пр.), что позволило выявлять необъяснимые случаи развития тяжелой акушерской патологии [6, 9, 27, 33, 40, 98, 203, 204, 205, 206, 207].

Независимо от причины, ведущей к невынашиванию, главным условием, обеспечивающим нормальное течение гестационного процесса, рост и развитие плода, являются адекватные гемодинамические процессы в фетоплацентарной системе. В основе нарушения плацентарного кровообращения лежит формирование генерализованной микроангиопатии и тромбофилии в результате инфекционно-септических, сердечно-сосудистых, иммунных, генетических и метаболических факторов [36, 67, 88, 101].

Важно отметить, что как нарушения гемостаза могут способствовать формированию акушерской патологии [73, 74], так и акушерские осложнения могут приводить к гемостазиологическим изменениям [40].

По данным литературы, беременность, увеличивает риск тромбозов в 10 раз по сравнению с небеременными женщинами. Учитывая высокий риск рецидива тяжелых осложнений при последующих беременностях (тяжелая преэклампсия – 21–50%, синдром задержки роста плода – 22–30%, преждевременные роды – в 4 раза), необходимой для изучения является проблема выявления материнских факторов, повышающих риск повторных осложнений [33,39,40]. Несмотря на огромный интерес в изучении диагностики тромбофилий и предотвращении связанных с ними тромбозов в акушерстве отсутствует единая стратегия ведения беременных.

Неразрывно с гемостазиологическими изменениями связано сосудистое звено гемостаза. В настоящее время обсуждается роль оксида азота в регуляции процессов ангиогенеза и сосудистого тонуса. Впервые оксид азота (NO) был обнаружен в плацентарной ткани в 1991 г. Помимо вазодилатирующего эффекта на плацентарные сосуды, эндотелиальный NO препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов в межворсинчатом пространстве. Источником его образования служат мембраны эндоплазматического ретикулума и ядерная оболочка синцитиотрофобласта. Несмотря на то, что синтез NO происходит в I триместре гестации, показано, что снижение его уровня ведет к началу сократительной деятельности матки до 37 недель беременности [240]. Во время беременности NO выполняет функции вазодилатации системной циркуляции матери и повышения маточного и фетоплацентарного кровотока в зависимости от потребностей плода. Также предполагают, что данный метаболит незначительно влияет на пупочный кровоток во время беременности. В литературе отсутствуют данные о содержании NO в сыворотке крови при преждевременных родах. Однако имеется большое количество источников об уровне данного метаболита при формировании гипертензивных расстройств [10]. Активность синтеза NO в

плацентарной площадке матки одинакова у пациенток с преэклампсией и у здоровых беременных вне зависимости от степени нарушения фетоплацентарного кровотока. Однако активность синтеза NO в плацентарной площадке матки у пациенток с преэклампсией значительно ниже. При исследовании активности синтеза NO в плацентах у женщин с нормальным и сниженным фетоплацентарным кровотоком при преэклампсии и задержке роста плода обнаружено значительное снижение при нарушении кровотока. При этом уровень метаболитов NO в фетоплацентарном, маточно-плацентарном и периферическом кровотоке у беременных с преэклампсией повышен по сравнению с кровотоком у беременных с нормальными цифрами артериального давления. При преэклампсии активность синтеза NO в синцитиотрофобласте значительно повышается в отличие от физиологически протекающей беременности [10]. Вероятно, это является компенсаторным механизмом, поскольку ишемия плаценты активирует компенсаторные механизмы за счет выделения вазопрессорных веществ, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию и приводят к прогрессированию осложнений гестации, замыкая порочный круг.

Другой сигнальной молекулой является H_2S , также участвующей в регуляции сосудистого тонуса, механизм действия которой на гладкую мускулатуру до конца не ясен [195, 214, 252]. Однако в ряде работ описано снижение содержания кальция за счет ингибирования L-типа кальциевых каналов [192, 193, 194], изменение кислотно-щелочного равновесия в гладкомышечных клетках [181, 219], обеспечение защиты клетки от эндотоксического шока [186] под действием H_2S . В исследованиях последних лет показано, что H_2S участвует в регуляции тонуса сосудов дна желудка [162, 163] и других органов желудочно-кишечного тракта [161, 171], бронхиального дерева [195], молочной железы [151], церебральных артерий [122], снижении артериального давления [244], обеспечивая, тем самым, кардиопротективный эффект [201, 218, 219]. Имеются данные о снижении сократительной активности матки под влиянием данной молекулы за счет снижения

содержания внутриклеточного кальция [194, 197, 198, 265]. В литературе описано использование донаторов H_2S с лечебной целью [186, 251].

Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием тромбофилии при осложненном течении беременности

Одной из причин нарушения гестационного процесса являются генетические факторы как плодового, так и материнского происхождения. Причем, чем в более ранние сроки развивается акушерская патология, тем в большей степени причиной ее является генетическая неполноценность плода, обусловленная хромосомными аномалиями и генными мутациями. Осложненное течение беременности в более поздние сроки (плацентарная недостаточность, гестоз, синдром задержки развития плода, недонашивание беременности) имеет, как правило, мультифакториальную природу, обусловленную совместным действием неблагоприятного генетического фона матери и провоцирующим действием факторов внешней среды. В последние годы внимание исследователей было сосредоточено на изучении полиморфизма генов разных систем в генотипе матери и поиске генетических маркеров развития различных акушерских осложнений [1, 19, 20, 106, 113].

На генном уровне под генетическим полиморфизмом (ГП) понимают небольшие изменения в первичной структуре молекулы ДНК, которые приводят к вариациям строения белков с измененными физико-химическими свойствами и нарушенной функциональной активностью. Полиморфные варианты генов совместимы с жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания [18]

Генная сеть акушерских осложнений широка и включает, в частности, гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и другие. Результаты поиска по данным разных авторов неоднозначны, что может быть связано как с разной

методикой формирования групп наблюдения и совокупностью проанализированных аллельных вариантов, так и с этнической принадлежностью обследованных. Как известно, генофонды популяций существенно отличаются по насыщенности и качеству мутантных аллелей; и даже в пределах одной расы и одной национальности в разных популяциях генные и генотипические частоты могут значительно варьировать, что связано с особенностями миграции населения, брачной структуры, интенсивностью мутационного процесса и естественного отбора [15]

Среди значимых причин развития осложнений беременности особую роль играет повышенное тромбообразование и артериальная гипертензия. Эпидемиологические исследования говорят о том, что в 40-75% случаев тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности [41, 90, 103]. Беременность, сама по себе являющаяся тромбофилическим состоянием, при котором в 5-6 раз повышается риск венозных тромбозов, служит уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии, способствуя ее клиническому проявлению. При тромбофилии создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активизируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови [2, 39, 40]. Тромбофилия составляет неблагоприятный фон и является фактором риска синдрома потери плода (39,1%), тяжелой преэклампсии (18,2%), отслойки хориона (11,5%), тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде, ПОНРП (13,63%) [11, 99, 180].

В течение последнего времени накоплены знания о генетических полиморфизмах, связанных с развитием тромбозов. Однако сведения об их распространенности и клиническом значении достаточно противоречивы. Это обусловлено различиями в общепопуляционных показателей тромбофилических полиморфизмов в различных географических регионах и взаимодействием факторов риска тромбозов и акушерской патологии в

конкретном клиническом случае [39,40]. Изучение дефектов гемостаза позволяет утверждать, что они являются основой для реализации тромботических событий более чем в половине случаев [33, 39, 40]. Согласно данным других авторов не имеет смысла подвергать всех беременных дополнительным обследованиям и профилактическим мероприятиям, поскольку полиморфизм генов системы гемостаза не влияет на риск потери плода, кроме того полиморфизм генов системы гемостаза обнаруживается лишь у европейской и у 3% негроидной расы. У представителей монголоидной расы подобных нарушений не выявляют. Женщины с наличием или с отсутствием мутаций генов, не входящие в группу риска, одинаково часто сталкивались с невынашиванием беременности. Под контролем должны находиться пациентки с дефицитом антитромбина, выявляемым крайне редко (1 случай на 2000-3000 женщин), однако именно он повышает риск тромбгеморрагических осложнений в 25 раз. В группу риска должны входить пациентки с инфарктами, инсультами, тромбозами в анамнезе [39,40].

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), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (*PAI-1* -675 5G>4G, rs1799899) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* C677T, rs1801133).

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 повышается свертываемость крови. Мутация получила название по наименованию города в Нидерландах, у жителей которого была впервые описана в 1994 году. Лейденская мутация встречается в основном среди представителей белой расы; её распространенность

составляет 5–8%, достигая 15% в отдельных регионах (Греция, Швеция, Ливан) [102, 175, 293].

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 продукции 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 [293].

С момента описания мутаций в генах *FV* и *FII* были проведены многочисленные исследования причастности их к развитию акушерской патологии, патогенетически сопряженной с тромбофилией (невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, гестозы, задержка развития плода, отслойка плаценты, преждевременные роды).

Рядом исследователей было показано, что мутация гена *FV* ведет к возрастанию риска привычного невынашивания беременности в 2 раза, риска поздних репродуктивных потерь – в 7 раз [305]. По данным Kujovich J.L. (2004) частота встречаемости мутации Лейден у женщин с невынашиванием беременности неясного генеза в 3 раза больше, чем в контрольных группах [215]. Присутствие Лейденской мутации в генотипе женщины, по мнению ряда авторов, является фактором риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и преждевременных родов [203, 210, 211]. По данным греческих исследователей гетерозиготное носительство мутации *FV5* увеличивает риск ПОНРП в 9,1 раз [203]; присутствие в генотипе мутаций V и II факторов свертывания крови ассоциировано с высокой распространенностью инфарктов и децидуального некроза при ПОНРП [210].

Частота встречаемости мутаций в генах *FV* и *FII* у пациенток с преэклампсией, декомпенсированной плацентарной недостаточностью, ПОНРП и мертворождением колеблется от 40 до 53,7% [206, 207, 306]. В то же время ряд авторов, подтверждая наличие ассоциации между развитием тяжелой преэклампсии и присутствием в генотипе женщины *FV* 1691A, не находят аналогичной связи с мутацией в гене протромбина [304]. Последние исследования также не подтверждают связи мутации Лейден и осложненного течения беременности [17, 293]. Мета-анализ проспективных когортных исследований с общим размером выборки 9225 женщин показал, что мутация гена *FV* не связана ни с невынашиванием беременности, ни с преэклампсией [293]. Сходная частота мутации Лейден у женщин с привычным невынашиванием беременности и женщин с нормальной репродуктивной функцией была выявлена в ретроспективном исследовании 214 пациенток в архангельской популяции [17].

В литературе есть указания о наличии ассоциации мутации Лейден и гена протромбина с развитием синдрома задержки роста плода [29, 175, 190, 305]. По данным А.С. Абдулраб (2006) среди беременных с СЗРП генетические аномалии гемостаза выявляются у 60%, из них мутации факторов V и II – соответственно у 10 и 6% [1]. В то же время исследование, включившее около 1000 женщин, не показало наличие ассоциации мутации в гене протромбина и внутриутробной задержке развития плода [259].

Проконвертин (F VII) 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, 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 [40]. Частота аллельного варианта *F7* 10976A в европейских популяциях составляет около 10% [188]. Согласно последним исследованиям, проведенным в Российской Федерации, гетеро- и

гомозиготные носительницы аллельного варианта *F7 10976A* значительно чаще наблюдаются среди беременных с преждевременными родами [60]. По данным Буштыревой И.О. с соавт. (2015) генотип *F7 10976GA* является фактором риска развития ретрохориальной гематомы в I триместре беременности [12]. Однако по данным М. И. Чурносова и О. С. Кокориной (2014) у беременных с плацентарной недостаточностью и синдромом задержки развития плода средней и тяжелой степени выявляется наибольшая концентрация генетических вариантов *FVII 10976G* (92,99%) и *FVII 10976GG* (85,98%) [113].

Ген *FGB* кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена, растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (F1, фактор I свертывания крови). При активации системы свертывания крови фибриноген подвергается ферментативному расщеплению ферментом тромбином. Образующийся фибрин-мономер под действием активного фактора свертывания крови F13 формирует фибрина-полимер в виде белых нитей. Фибрин представляет собой основу сгустка крови и впоследствии образует тромб, завершая процесс свертывания. Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. Вариант гена *FGB*, связанный с заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции -455 в регуляторной области, в европейской популяции в европейской популяции встречается с частотой примерно 20%; ассоциирован с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена и склонностью к тромбообразованию [40, 113].

Ген *F13A1* кодирует А-субъединицу свертывающего фактора XIII (F13A1, субъединица A1) – белка (фибринстабилизирующего фактора), 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 изменяются

биохимические свойства белка F13, а именно его способность «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки образуются более тонкими. Частота встречаемости аллеля Т в европейской популяции составляет 23%. Было показано, что гомозиготы по аллелю Т (генотип Т/Т) реже заболевают венозным тромбозом и вероятность инфаркта миокарда у них ниже [176]. Вместе с тем, есть мнение, что изменение способности фибринстабилизирующего фактора «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего последние становятся более тонкими и нестабильными, предполагает более высокий риск кровотечений [2].

В последнее время большое внимание уделяется роли 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. [212, 222].

Об увеличении риска развития гестационных осложнений у носительниц аллеля *PAI-1* 675 4G свидетельствуют результаты исследований ряда авторов [11, 26, 31, 70, 113]. В работе Близнецкой С.Л. (2009) было показано, что среди носительниц полиморфизма гена *PAI-1* (4G/4G и 4G/5G) образование ретрохориальных/ретроамниотических гематом встречается в 2 раза чаще (66,7 и 33,3%, $p < 0,05$) по сравнению с носительницами других наследственных дефектов гемостаза, причем, особо отмечался «дозозависимый» эффект аллеля 4G гена *PAI-1* в развитии гематом: при генотипе (4G/4G) – 50% и при генотипе 4G/5G – 35,3%, что связывает наличие неблагоприятного полиморфизма с более высоким уровнем и активностью серпина в плазме, гипофибринолизом, повышенным риском развития тромбоза и плацентарной недостаточности [11]. Сходные результаты

получены Деминым Г.С. при изучении полиморфизма *PAI-1* у женщин с преэклампсией в Северо-Западных регионах Российской Федерации и Греции [26]. Шифман Е.М. с соавторами на основании обследования 343 беременных с акушерскими осложнениями делают вывод о том, что полиморфизм гена *PAI-1* вносит значительный вклад в развитие преэклампсии и может быть учтен при разработке патогенетически обоснованных мер профилактики гестационных осложнений [70]. Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа в эндометрии связан с нарушением инвазии трофобласта и имплантации [20, 31]. Следует отметить, что полиморфизм *PAI-1* 675 4G в структуре предрасположенности к осложненному течению беременности относят не к этноспецифическим, а к общим генам, проявляющим свою негативную роль у женщин как европеоидной, так и азиатской расы [15].

На сегодняшний день накоплена информация о причастности низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) к развитию акушерско-гинекологической патологии: бесплодию, невынашиванию беременности, формированию фетоплацентарной недостаточности и гестоза, задержке развития и формированию пороков развития плода, быстрого роста миомы матки [41, 43, 58, 106, 113]. Среди целого спектра механизмов нарушения фертильности можно обозначить как эффекты гипергомоцистеинемии, так и нарушения процессов метилирования ДНК в соматических и половых клетках. Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождаемая развитием атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, возможно, способствует нарушению миграции плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации и приводит к развитию акушерской патологии [4, 113].

Особое значение в тромбофилических процессах отводится функционированию тромбоцитарных рецепторов (интегринов), которые участвуют во взаимодействии тромбоцитов с белками тканей во время повреждения сосудистой стенки, что является важным условием в активации

следующих компонентов в цепной реакции свертывания крови. Структура тромбоцитарного рецептора к коллагену кодируется геном *ITGA2* ($\alpha 2$ интегрин). Полиморфизм *ITGA2* 807T определяет изменение свойств рецепторов тромбоцитов, увеличивая скорость их склеивания и повышая риск возникновения тромбофилии. Частота встречаемости аллеля T в европейской популяции составляет около 40 % [187].

Тромбоцитарный рецептор фибриногена (*ITGB3*, гликобелок-3a GPIIb/IIIa) обеспечивает взаимосвязь между тромбоцитом и 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 (к примеру, мутации Лейден) [187].

В последние годы активно обсуждается вопрос о причастности полиморфных вариантов генов интегриновых рецепторов к развитию осложненного течения беременности [106, 107, 112, 113]. Установлено, что наличие в генотипе женщины аллеля PL AII гена *GPIIIa* является генетической детерминантой первичной плацентарной недостаточности. Патогенетическая значимость полиморфизма обусловлена его участием в коагуляционных, воспалительных и аутоиммунных реакциях на этапе имплантации плодного яйца. При этом значительная роль принадлежит изменению микроструктуры хориона и плацентарного ложа матки в сторону аутоиммунных нарушений: кровоизлияния и тромбоз в париетальный эндометрий и d. basalis, а также париетальный и базальный децидуит [106, 113].

В 1999 г. израильскими учеными были выведены отношения шансов развития тромбоза при разных сочетаниях генетических дефектов. Они составили 58,6 при одновременном присутствии полиморфизма генов *FV* и протромбина; 35,0 – при полиморфизме генов *FV* и метилентетрагидрофолатредуктазы; 7,7 – при полиморфизме генов *FII* и

MTHFR. Таким образом, присутствие более чем одного протромботического полиморфизма создает реальный риск венозной тромбоэмболии [13, 211]. Полигенный характер наследования ГБ предполагает, что уровень риска заболевания у конкретного пациента обусловлен суммарным вкладом неблагоприятных генетических вариантов [47].

Одной из причин осложненного течения беременности является артериальная гипертензия (АГ). Показатели перинатальной смертности и частота преждевременных родов (10-12%) у беременных с АГ значительно превышают соответствующие у здоровых беременных. АГ увеличивает риск ПОНРП, может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений, плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, синдрома задержки развития плода [2, 3].

Регуляция артериального давления происходит с помощью координированной работы ряда систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой, катехоламиновой, и др. Присутствие патологических аллелей генов ключевых белков этих систем повышает вероятность декомпенсации регуляции уровня артериального давления при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды [38, 47].

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. Есть сведения о причастности данных полиморфизмов к развитию артериальной гипертензии, гестоза и преэклампсии у женщин во время беременности [125].

Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых, соответственно, генами *AGTR1* и

AGTR2. Рецептор первого типа – *ATGR1* – 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 (A) на цитозин (C) в позиции 1166 в регуляторной области гена *AGTR1* приводит к усилению его экспрессии. Показано, что полиморфизм *AGTR1* 1166C ассоциирован с риском развития гипертензии и другой сердечно-сосудистой патологии, за счет усиления активности рецептора. Сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным AT1-рецепторами, то есть взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-ого типа обуславливает снижение артериального давления. Полиморфизм *AGTR2* 1675A 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. Показано увеличение частоты встречаемости данного низкофункционального полиморфизма у женщин с гестозом по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности [3, 19].

Большое значение в развитии артериальной гипертонии 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, что является пусковым механизмом развития артериальной гипертензии [200]. Влияние «аддуцинового механизма» отмечается у 30-40 % пациентов с артериальной гипертензией, имеющих соответствующие полиморфизмы гена аддуцина и повышенный уровень эндогенного убаина

(кардиотонического стероида). Отмечена ассоциация между полиморфизмом гена *ADD1* и солечувствительностью у пациентов с гипертонией [114].

Одно из ключевых мест в развитии осложненного течения беременности в последние годы исследователи отводят эндотелиальной дисфункции, пусковым механизмом которой является гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарной системы. На сегодняшний день эндотелий сосудов рассматривают как одну из основных систем регуляции сосудистого тонуса и свертывания крови. Впервые гипотеза об активации материнского эндотелия как основе патологического процесса при преэклампсии была высказана Roberts J., Cooper D., 2001 [274]. Было высказано предположение, что активация эндотелиальных клеток обусловлена изменениями в плаценте или системными сосудистыми заболеваниями матери, которые сопровождаются активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, повреждением и нарушением функции эритроцитов, вазоконстрикцией и нарушением маточно-плацентарного кровотока. Повреждение эндотелия повышает его чувствительность к vasoактивным веществам, гиперкоагуляции и генерализованному вазоспазму, что выражается в гипоксии и ишемии жизненно важных органов [301].

Одним из патогенетических механизмов, которые могут привести к артериальной гипертензии, является нарушение сосудистой регуляции артериального давления, ассоциированное со сниженным содержанием оксида азота в крови [251]. 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) [128]. 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 [10, 291].

Есть данные о связи полиморфизма генов NO-синтазы с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, ЗРП плода) [15, 23, 26, 30, 41, 48, 51, 79, 82].

Таким образом, на сегодняшний день накоплен значительный объем данных о полиморфизме генов при различных патологических состояниях, позволяющий сказать, 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 оказания помощи врачу в ранней, досимптоматической диагностике патологии беременности и нарушений эмбрионального развития, а также выборе эффективной (индивидуальной, профилактической, лечебной и реабилитационной) тактики ведения пациентки. Накопление данных о реализации экстрагенитальных тромбозов и акушерской патологии при наличии генетических тромбофилий с обязательным изучением фоновых ситуаций позволит оптимизировать прогнозирование и тактику ведения беременности в конкретном клиническом случае [59, 73, 74].

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 разрешения локального этического комитета (протокол № 1 от 09.01.2013г.). В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 176 беременных женщин в сроках гестации от 22 до 37 недель. Были сформированы 2 группы - 73 женщины с физиологически протекающей беременностью, которая закончилась своевременными родами, составили контрольную группу; 103 женщины с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированные в акушерский стационар ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ составили основную группу. Диагноз «угрожающие преждевременные роды» (по МКБ X - O47.0 «Ложные схватки до 37 недель гестации»), устанавливался при наличии схваткообразных или тянущих болей внизу живота и поясничной области, наличии периодического повышения тонуса матки, а также структурных изменений шейки матки (размягчение, укорочение, открытие цервикального канала) зафиксированных по результатам влагалищного исследования с помощью зеркал, бимануального гинекологического осмотра, а также ультразвуковой цервикометрии вагинальным датчиком [2, 276, 296].

Критериями включения в исследование являлись молодой репродуктивный возраст (18-35 лет), добровольное информированное согласие женщины, срок гестации от 22 до 37 недель, одноплодная самопроизвольно наступившая беременность, отсутствие острых или обострения хронических соматических и гинекологических заболеваний, наследственной и приобретенной патологии системы гемостаза, отсутствие острых респираторных инфекций, исключение приема антиагрегантов,

антикоагулянтов, токолитических и вегетотропных препаратов в течение 7 дней до обследования.

Критериями исключения были: дородовое излитие околоплодных вод, заболевания, являющиеся противопоказанием к назначению β -адреномиметиков, рубцы на матке, аномалии развития матки, опухоли матки, а также множественная или клинически значимая миома матки больших размеров, истмико-цервикальная недостаточность, диагностированная до момента возникновения угрожающих ПР, состояния, являющиеся противопоказанием к пролонгированию беременности, многоводие, врожденные пороки развития плода.

Обследование и лечение женщин основной группы проводилось согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», установленному приказом Минздрава России № 572н от 12 ноября 2012г, а также в соответствии со статьей 76 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011 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 24-34 недели гестации получали курс кортикостероидов (дексаметазон или бетаметазон в дозе 24 мг) с целью профилактики РДС недоношенного новорожденного в соответствии с Клиническими рекомендациями «Преждевременные роды» 2013 г. [65, 66, 255]. Продолжительность токолитической терапии была установлена в рамки профилактического курса кортикостероидов, то есть 48 часов.

Были прослежены исходы беременности у всех женщин, включенных в исследование. Формирование клинических групп проводилось по характеру течения беременности на момент обследования (нормальная беременность или осложненная угрожающими ПР) и по исходам беременности в виде ПР (до 37 полных недель гестации) или СР у женщин основной группы. Кроме того,

женщины с угрожающими ПР (основная группа) были разделены в зависимости от срока гестации при регистрации данного осложнения (до и после 32 недель беременности), срока гестации в случае наступления ПР (до 32 недель – «ранние ПР» и после 32 недель – «поздние ПР»), а также по 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). Клинические группы исследования представлены на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования.

Дизайн работы включал оценку социального статуса беременных, состояния здоровья, антропометрических характеристик, психологического состояния на момент обследования, особенностей течения настоящей беременности и родов, состояния новорожденного у всех обследованных женщин (176 человек), а также лабораторное обследование (176 женщин).

Социальные и клинические данные собственного исследования, а также результаты обследований из индивидуальных карт беременных, историй

родов, историй развития новорожденного регистрировались в специально разработанных акушерских картах.

С целью определения психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) проводилось анкетирование женщин по методу Добрякова И.В., 1996 г. [28]. В исследовании участвовали 103 беременных женщин с угрожающими ПР и 73 женщины с физиологически протекающей беременностью. Тест отношения к беременности включал три блока утверждений, отражающих отношение женщины к себе при наступлении беременности; отношения 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 состоял из пяти утверждений, соответствующих пяти вариантам ПКГД. Женщине предлагалось выбрать одно из утверждений каждого раздела, наиболее близкое к ее мироощущению и самочувствию.

В результате сплошного продольного клинико-эпидемиологического исследования при постановке на учет в ЖК № 1, 2, 3, 6, 7 по беременности было обследовано 748 женщин, из них у 125 женщин впоследствии были отмечены клинические проявления УПР и у 623 женщин отсутствовали признаки УПР на протяжении всей беременности. Изучение медико-социальных особенностей беременных женщин проводили на основании добровольного информированного согласия методом анкетирования, с использованием специальной карты, включающей характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных факторов, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, а также данные по течению настоящей беременности, родов и послеродового периода.

Лабораторное обследование проводилось однократно при включении пациентки в исследование и состояло из определения продукции сероводорода в сыворотке крови (66 результатов в контрольной группе, 78 – в основной), продукции оксида азота в сыворотке крови (66 результатов в контрольной группе и 78 - в основной), показателей коагулограммы (66 результатов в

контрольной группе и 78 - в основной), показателей тромбоэластограммы (55 результат в контрольной группе, 55 – в основной). Результаты обследования всех женщин с угрожающими ПР были проанализированы по группам в зависимости от исхода беременности (СР и ПР), по эффективности токолитической терапии в первые 48 часов у женщин, родивших до 37 недель гестации, (ПР в ближайшие 48 часов от начала лечения и по истечении данного срока), по сроку гестации при возникновении настоящего осложнения (до или после 32 недель гестации), по сроку гестации в родах (ПР «ранние» в 22-32 недели беременности и «поздние» в 33-36 недель). Кровь на анализ забирали при исключении предшествующей токолитической терапии и приема пищи в течение 8 часов. Материалом для лабораторного исследования служила периферическая венозная кровь, взятая натощак пункцией иглой локтевой вены. В течение 10 минут биологический материал был доставлен в лабораторию клинической биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. До начала анализа пробирки находились в штативе в вертикальном положении при температуре +2+8 С.

Содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx) в сыворотке крови оценивали путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия [230]. Уровень NOx определяли на спектрофотометре SolarPV 1251С. Результат выражался в мкмоль/л. [230].

Концентрацию сероводорода проводили методом Qu R., Chen C.P.L.H., Halliwell B. et al. (2006), результат выражался в мкмоль/л [263].

Показатели гемостазиограммы:

Параметры плазменного гемостаза:

– активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), результат выражался в секундах;

- протромбиновый индекс (ПИ), результат выражался в %;

- 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;
- определяли на приборе «STACompact» (Франция) с использованием реактивов фирмы «DiagnosticaStago».

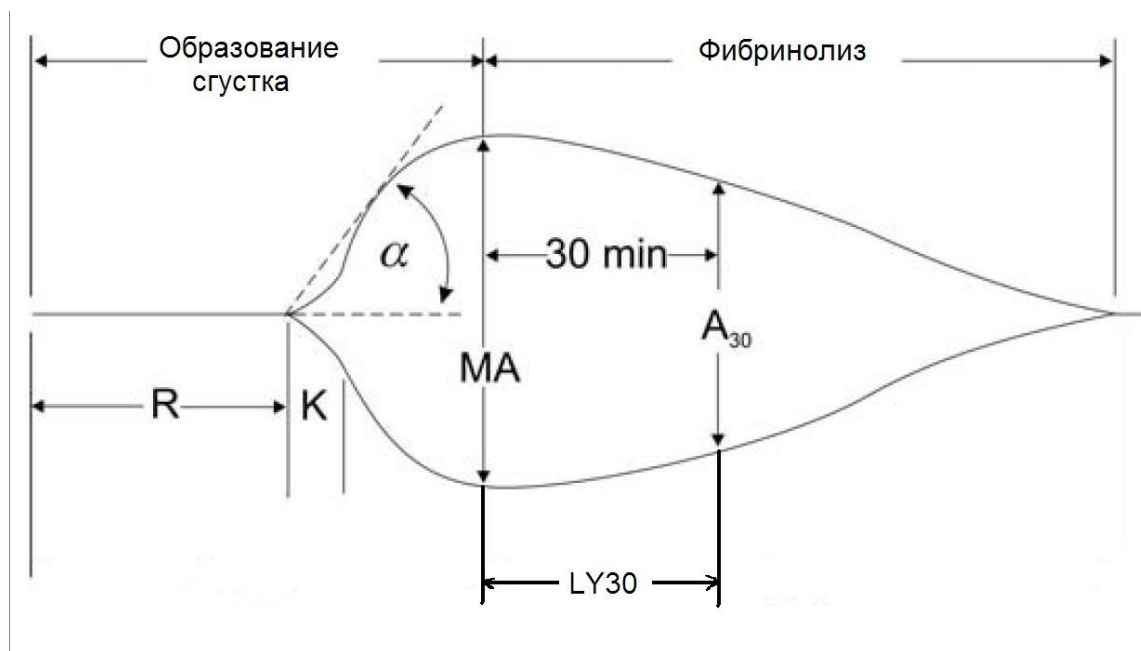
Фибринолитическую активность крови оценивали по интенсивности лизиса сгустка *in vitro* в 3-х мл крови с учетом показателей образовавшейся «третьей фракции» эритроцитов и гематокрита, результат выражался в %.

Определение резистентности фактора Va к активированному протеину С с использованием реактивов фирмы «Технология стандарт» набором фактор V-PC-тест, результат выражался в нормированных отношениях (НО).

Определения в плазме крови растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) проводятся мануально, с использованием реактивов фирмы «Технология стандарт» РФМК-тест ТМ, результат выражается в мг/дл.

Тромбоэластография

Взятие крови осуществляли стандартизированным способом венопункции для гемостазиологических лабораторных исследований с использованием 3,2% раствора цитрата. 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:

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 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 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 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/III a 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 крови 46–66 мм.

ТМА – время достижения максимальной амплитуды в минутах.

G – характеризует прочность сгустка. Референтные значения взрослых составляют 3,6–8,5 дун/см².

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 (МА 30 мин) по отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса (прямоугольник с высотой МА), выраженное в процентах (%). Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка – лизиса.

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы

(*ADD1* G1378T, *AGT* T704C, *AGT* C521T, *AGTR1* A1166C, *AGTR2* G1675A, *CYP11B2* -344 C/T, *GNB3* C825T, *NOS3* -786 T/C, *NOS3* G894T) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQS (Bio-Rad) и набора «Кардиогенетика» («ДНК-технология», Россия).

Математические методы обработки полученных данных проводились с помощью программы Statistica 10.0 и указанием асимметрично результатов анализа в виде медианы, 25 и 75 перцентилей и вариационным размахом. Также применялись методы клинической эпидемиологии (расчет значений относительного риска – ОР, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%) с использованием системы OpenEpi (OpenSource.org). ROC-анализ с помощью программы MedCalc v7.4.4.1. Различия показателей между группами сравнения определяли с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова и считали достоверными при $p < 0,05$. Различия относительных показателей определяли с использованием критерия Стьюдента, Фишера, хи-квадрат и считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И ФАКТОРЫ РИСКА УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительная клиническая характеристика обследованных женщин

В акушерской клинике ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения РФ были обследованы 176 беременных женщин в сроке гестации от 22 до 37 недель. Исход беременности прослежен у 176 беременных. Были выделены следующие клинические группы:

- Основная группа - женщины с угрожающими преждевременными родами в сроке от 22 до 37 недель (n=103), которая была разделена на две подгруппы в зависимости от исхода беременности:
 - I подгруппа - женщины, родившие в срок (n=53);
 - II подгруппа - женщины, родившие преждевременно (n=50);
- Контрольная группа - женщины с неосложненной беременностью в сроке от 22 до 37 недель, родившие своевременно (n=73).

Сравнительный анализ показал, что средний возраст женщин контрольной и основной групп не имел достоверных отличий и составил соответственно $27,48 \pm 0,47$ и $26,36 \pm 0,5$ лет. В изучаемых подгруппах данный показатель также был сопоставим - $26,36 \pm 0,63$ и $26,12 \pm 0,79$ лет ($p > 0,05$). Сравнительная характеристика возраста женщин представлена в таблице 3.1.1.

При сравнении образовательного уровня установлено, что беременные с высшим образованием достоверно реже встречались в основной группе (37,86%) по сравнению с пациентками контрольной группы (71,23%) ($p < 0,001$). При этом меньше всего с высшим образованием было пациенток во

II подгруппе (28%) как относительно группы контроля ($p < 0,001$), так и относительно I подгруппы ($p = 0,046$). Среднее образование имели 36,89% женщин основной группы и 6,85% обследованных беременных группы контроля (скорректированное ОШ 7,95; 95% ДИ 2,95-21,45; $p < 0,001$).

Таблица 3.1.1.

Сравнительная характеристика возраста женщин обследуемых групп

Возраст	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Средний	27,48±0,47	26,36±0,5	26,36±0,63	26,12±0,79

Средний возраст мужей женщин в обследуемых группах также достоверно не отличался. Данный показатель представлен в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2.

Средний возраст мужей обследованных женщин

Возраст мужа	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Средний	30,04±0,69	30,24±0,66	29,72±0,87	30,80±1,0

При этом среднее образование достоверно чаще имели женщины II подгруппы как относительно контрольной (6,85% и 52%, скорректированное ОШ 14,73; 95% ДИ 5,08-42,7; $p < 0,001$), так и относительно I подгруппы (22,64% и 52%, скорректированное ОШ 3,7; 95% ДИ 1,58-8,65; $p = 0,002$). Образовательный уровень женщин исследуемых групп представлен в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3.

Образовательный уровень обследуемых женщин

Образование	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Среднее	5 (6,85%)	38 (36,89%)	12 (22,64%)	26 (52%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		7,95 (2,95-21,45)		14,73 (5,08-42,7)

<i>p2</i>				0,002
ОШ (ДИ95%)				3,70 (1,58-8,65)
Средне-специальное	16 (21,92%)	26 (25,24%)	16 (30,18%)	10 (20%)
Высшее	52 (71,23%)	39 (37,86%)	25 (47,17%)	14 (28%)
<i>p1</i>		0,000		0,000

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

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

Анализируя социальное положение мы выявили, что женщины контрольной группы достоверно чаще были служащими по сравнению с основной группой ($p < 0,001$), женщины которой достоверно чаще были безработными ($p < 0,001$). При этом женщины II подгруппы достоверно чаще относительно женщин группы контроля были домохозяйками (5,48% и 18%, скорректированное ОШ 3,79; 95% ДИ 1,096-13,08; $p = 0,03$) или безработными (0% и 14%; $p < 0,001$). Социальное положение женщин исследуемых групп представлено в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4.

Социальное положение женщин исследуемых групп

Социальное положение	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Служащая	50 (68,49%)	35 (33,98%)	23 (43,39%)	12 (24%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
Рабочая	19 (26,03%)	39 (37,86%)	20 (37,74%)	19 (38%)
Домохозяйка	4 (5,48%)	13 (12,62%)	4 (7,55%)	9 (18%)
<i>p1</i>				0,030
ОШ (ДИ95%)				3,79 (1,096-13,08)
Безработная	0 (0%)	9 (8,74%)	2 (3,77%)	7 (14%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
Предприниматель	0 (0%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
Учащаяся	3 (4,11%)	6 (5,83%)	3 (5,66%)	3 (6%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

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

При анализе влияния неблагоприятных профессиональных факторов выявлено, что женщины II подгруппы относительно контрольной достоверно

чаще отмечали воздействие пыли – 12,33% и 30% ($p=0,018$). Длительность воздействия неблагоприятных факторов была сопоставима во всех изучаемых группах. Характеристика профессиональных факторов представлена в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5.

Характеристика профессиональных факторов у женщин изучаемых групп

Неблагоприятные профессиональные факторы	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Пыль	9 (12,33%)	23 (22,33%)	8 (15,09%)	15 (30%)
<i>p1</i>				0,018
Вибрация	7 (9,72%)	11 (10,68%)	3 (5,66%)	8 (16%)
Ионизирующее излучение	37 (50,68%)	25 (24,27%)	17 (32,07%)	8 (16%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
Контакт с химическими веществами	9 (12,33%)	20 (19,42%)	11 (20,75%)	9 (18%)
Недостаточное освещение	4 (5,48%)	7 (6,80%)	5 (9,43%)	2 (4%)
Низкая температура	5 (6,85%)	14 (13,59%)	6 (11,32%)	8 (16%)
Шум	17 (23,29%)	31 (30,1%)	17 (32,07%)	14 (28%)
Высокая температура	6 (8,22%)	13 (12,62%)	6 (11,32%)	7 (14%)
Частое нервно-психическое напряжение	42 (57,33%)	31 (30,10%)	18 (33,96%)	13 (26%)
<i>p1</i>				0,001
Физически тяжелая работа	9 (12,33%)	17 (16,5%)	8 (15,09%)	9 (18%)
Вынужденное положение	30 (41,1%)	28 (27,18%)	15 (28,30%)	13 (26%)
<i>p1</i>		0,000		
Продолжительность работы в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов	3,76±0,35	3,77±0,36	3,97±0,49	3,51±0,52

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

Достоверно чаще бытовые условия во II подгруппе женщин

относительно I были удовлетворительными (90,57% и 100%, $p=0,002$), что представлено в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6.

Характеристика бытовых условий семьи

Бытовые условия семьи	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Удовлетворительные	71(97,26%)	98(95,15%)	48(90,57%)	50(100%)
<i>p2</i>				0,002
Неудовлетворительные	2(2,74%)	5(4,85%)	5(9,43%)	0(0%)
<i>p2</i>				0,002

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

При оценке среднемесячного дохода семьи выявлено, что достоверно чаще в основной группе женщин он был ниже (0% и 4,85%, $p=0,004$) или равен прожиточному минимуму (10,96% и 23,3%, скорректированное ОШ 2,47; 95% ДИ 1,04-5,86; $p=0,031$). При этом наиболее чаще данные показатели наблюдались во II подгруппе (0% и 6%, $p=0,008$ и 10,96% и 26%, скорректированное ОШ 2,855; 95% ДИ 1,084-7,52; $p=0,033$ соответственно) по сравнению с группой контроля в обоих случаях. Сравнительная характеристика среднемесячного дохода представлена в таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7.

Сравнительная характеристика среднемесячного дохода

Среднемесячный доход на одного члена семьи	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Ниже прожиточного минимума	0 (0%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
<i>p1</i>		0,004		0,008
Равен прожиточному минимуму	8 (10,96%)	24 (23,30%)	11 (20,75%)	13 (26%)
<i>p1</i>		0,031		0,033
ОШ (ДИ95%)		2,47 (1,04-5,86)		2,855 (1,084-7,52)

Выше прожиточного минимума	65 (89,04%)	75 (72,82%)	41 (77,36%)	34 (68%)
<i>p1</i>		0,006		0,005

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

При оценке образа жизни выявлено, что женщины II подгруппы относительно I реже занимались гимнастикой (15,09% и 4%, $p=0,048$), спортом (26,41% и 10%, $p=0,029$). Однако женщины контрольной группы чаще характеризовались малоподвижным образом жизни по сравнению с основной группой (61,64% и 40,78%, $p=0,007$) и II подгруппой (61,64% и 34%, $p=0,003$). Характеристика образа жизни женщин исследуемых групп представлена в таблице 3.1.8.

Таблица 3.1.8.

Сравнительная характеристика образа жизни женщин исследуемых групп

Образ жизни женщины	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Соблюдение режима дня	50 (68,49%)	67 (66,99%)	36 (71,69%)	31 (62%)
Утренняя гимнастика, закаливание	4 (5,48%)	10 (9,71%)	8 (15,09%)	2 (4%)
<i>p2</i>				0,048
Посещение спортивного зала, бассейна	15 (20,55%)	19 (18,45%)	14 (26,41%)	5 (10%)
<i>p2</i>				0,029
не менее 1-2 раз в неделю	12 (16,44%)	14 (13,59%)	11 (20,75%)	3 (6%)
<i>p2</i>				0,024
не менее 1-2 раз в месяц	4 (5,48%)	6 (5,83%)	3 (5,66%)	17 (34%)
Малоподвижная деятельность более 5 часов в день	45 (61,64%)	42 (40,78%)	25 (47,17%)	17 (34%)
<i>p1</i>		0,007		0,003
Просмотр ТВ или работа за компьютером более 3 часов	46 (63,01%)	52 (52,43%)	28 (56,60%)	24 (48%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

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

Анализ вредных привычек выявил более частое курение среди женщин основной группы (15,07% и 32,04%, скорректированное ОШ 2,665; 95% ДИ 1,24-5,7; $p=0,009$), при этом умеренное курение отмечалось у 31,07% женщин основной группы (скорректированное ОШ 2,84; 95% ДИ 1,29-6,24; $p=0,006$ по сравнению с контролем), в том числе при беременности (4,11% и 25,24%, скорректированное ОШ 7,88; 95% ДИ 2,28-27,17; $p<0,001$ по сравнению с контролем). При этом чаще умеренное курение, а также курение при беременности наблюдалось во II подгруппе относительно контрольной (13,7% и 32%, скорректированное ОШ 2,97; 95% ДИ 1,21-7,24; $p=0,017$; 4,11% и 30%, скорректированное ОШ 10; 95% ДИ 2,71-36,85; $p<0,001$ соответственно). (Таблица 3.1.9.).

Таблица 3.1.9.

Курение среди женщин исследуемых групп

Курение	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Факт курения	11 (15,07%)	33 (32,04%)	17 (32,08%)	16 (32%)
<i>p1</i>		0,009		0,029
ОШ (ДИ95%)		2,66 (1,24-5,7)		2,65 (1,11-6,36)
Курит умеренно (10 сигарет в день)	10 (13,7%)	32 (31,07%)	16 (30,19%)	16 (32%)
<i>p1</i>		0,006		0,017
ОШ (ДИ95%)		2,84 (1,29-6,24)		2,97 (1,21-7,24)
Курит много от 10 до 20 сигарет в день)	1 (1,37%)	5 (4,85%)	3 (5,66%)	2 (4%)
Стаж курения, лет	8,18±1,86	5,76±0,68	5,55±1,0	6±0,95
Курение при беременности	3 (4,11%)	26 (25,24%)	11 (20,75%)	15 (30%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		7,88 (2,28-27,17)		10 (2,71-36,85)
Пассивное курение	26 (35,62%)	50 (48,54%)	25 (47,17%)	25 (50%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

Нами также выявлено, что женщины основной группы реже употребляли алкогольные напитки (67,12% и 51,46%, $p=0,038$). При этом наиболее редким употреблением алкогольных напитков характеризовались женщины II подгруппы (44%, $p=0,012$ по сравнению с группой контроля). (Табл. 3.1.10).

Таблица 3.1.10.

Употребление алкогольных напитков среди женщин исследуемых групп

Употребление алкогольных напитков	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Факт употребления	49 (67,12%)	53 (51,46%)	31 (58,49%)	22 (44%)
<i>p1</i>		0,038		0,012
Употребляет иногда	45 (61,64%)	51 (49,51%)	30 (56,60%)	21 (42%)
Употребляет регулярно	4 (5,48%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
<i>p1</i>				0,011
<i>p2</i>				0,050
Злоупотребляет	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

При оценке психологического компонента гестационной доминанты выявлено, что женщины основной группы достоверно чаще имели гипогестозический (0% и 7,77%, $p<0,001$), тревожный (0% и 9,71%, $p<0,001$), достоверно реже эйфорический (28,77% и 13,59%, $p=0,015$) типы гестационной доминанты по сравнению с контролем, в том числе женщины II подгруппы (0% и 8%, $p=0,002$; 0% и 16%, $p<0,001$; 28,77% и 12%, $p=0,022$ соответственно). При этом наиболее чаще тревожным типом характеризовались женщины II подгруппы по сравнению с пациентками I подгруппы (3,77% и 16%, скорректированное ОШ 4,86; 95% ДИ 1,17-24,25; $p=0,031$). Особенности психологического компонента гестационной доминанты беременных женщин представлены в таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11.

Особенности психологического компонента гестационной доминанты
беременных женщин (Добряков И.В., 1996)

Психологический компонент гестационной доминанты	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Оптимальный тип	57 (78,08%)	84 (81,55%)	44 (83,02%)	40 (80%)
Гипогестогнозический тип	0 (0%)	8 (7,77%)	4 (7,55%)	4 (8%)
<i>p1</i>		0,000		0,002
Тревожный тип	0 (0%)	10 (9,71%)	2 (3,77%)	8 (16%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
<i>p2</i>				0,031
ОШ (ДИ95%)				4,86 (1,17- 24,25)
Эйфорический тип	21 (28,77%)	14 (13,59%)	8 (15,09%)	6 (12%)
<i>p1</i>		0,015		0,022
Депрессивный тип	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

При анализе общесоматического анамнеза выявлено, что женщины основной группы достоверно чаще в детстве страдали хроническим пиелонефритом (1,37% и 8,74%, $p=0,018$), частыми ОРЗ (21,92% и 45,63%, скорректированное ОШ 2,99; 95% ДИ 1,52-5,88; $p=0,001$), хроническим синуситом (0% и 3,88%, $p=0,01$). Особенно частые ОРЗ отмечались у женщин II подгруппы (21,92% и 46%, скорректированное ОШ 3,04; 95% ДИ 1,38-6,66; $p=0,006$ по сравнению с группой контроля). Состояние здоровья беременных женщин в период детства представлено в таблице 3.1.11.

Таблица 3.1.11.

Состояние здоровья беременных женщин в период детства

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Ветряная оспа	60 (82,19%)	79 (76,7%)	44 (83,02%)	35 (70%)
Коревая краснуха	27 (36,99%)	31 (30,1%)	13 (24,53%)	18 (36%)

Эпидемический паротит	2 (2,74%)	4 (3,88%)	3 (5,66%)	23 (46%)
ОРЗ более 4 раз в год	16 (21,92%)	47 (45,63%)	24 (45,28%)	23 (46%)
<i>p1</i>		0,001		0,006
ОШ (ДИ95%)		2,99 (1,52-5,88)		3,04 (1,38-6,66)
Ангина	42 (57,53%)	51 (49,51%)	29 (54,72%)	22 (44%)
Хронический тонзиллит	10 (13,7%)	9 (8,74%)	4 (7,55%)	5 (10%)
Хронический синусит	0 (0%)	4 (3,88%)	2 (3,77%)	2 (4%)
<i>p1</i>		0,010		0,030
Пневмония	15 (20,55%)	20 (19,42%)	12 (22,64%)	8 (16%)
Хронический пиелонефрит	1 (1,37%)	9 (8,74%)	5 (9,43%)	4 (8%)
<i>p1</i>		0,018		
Гепатит А	4 (5,48%)	1 (0,97%)	1 (1,88%)	0 (0%)
<i>p1</i>				0,011
Отит	1 (1,37%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
Другое	2 (2,74%)	1 (0,97%)	1 (1,88)	0 (0%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

При оценке экстрагенитальной патологии у женщин основной группы достоверно чаще отмечалось наличие анемии (0% и 3,88%, $p=0,01$), хронического цистита (0% и 5,83%, $p=0,002$), хронического тонзиллита (1,37% и 7,77%, $p=0,032$). При этом у женщин II подгруппы по сравнению с контрольной группой и I подгруппой достоверно чаще отмечалось наличие нефроптоза (0% и 4%, $p=0,03$ по сравнению с контролем). Особенности соматического статуса и хронической экстрагенитальной патологии представлены в таблице 3.1.12.

Особенности соматического статуса и хронической экстрагенитальной патологии

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
ВСД по гипотоническому типу	8 (10,96%)	17 (16,50%)	11 (20,76%)	6 (12%)
ВСД по гипертоническому типу	2 (2,74%)	3 (2,91%)	2 (3,77%)	1 (2%)
ВСД по смешанному типу	5 (6,85%)	8 (7,77%)	5 (9,43%)	3 (6%)
Хроническая АГ	1 (1,37%)	2 (1,94%)	1 (1,88%)	1 (2%)
Анемия	0 (0%)	4 (3,88%)	2 (3,77%)	2 (4%)
<i>p1</i>		<i>0,010</i>		
Хронический пиелонефрит	9 (12,33%)	22 (21,36%)	15 (28,30%)	7 (14%)
Хронический цистит	0 (0%)	6 (5,83%)	5 (9,43%)	1 (2%)
<i>p1</i>		<i>0,002</i>		
<i>p1</i>				<i>0,030</i>
<i>p2</i>				<i>0,044</i>
МКБ	4 (5,48%)	8 (7,77%)	6 (11,32%)	2 (4%)
Нефроптоз	0 (0%)	4 (3,88%)	2 (3,77%)	2 (4%)
<i>p1</i>				<i>0,030</i>
Хронический фарингит	0 (0%)	1 (1,37%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)
Хронический тонзиллит	1 (1,37%)	8 (7,77%)	4 (7,55%)	4 (8%)
<i>p1</i>		<i>0,032</i>		
Хронический синусит	3 (4,11%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
Хронический бронхит	2 (2,74%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)

Хронический гастродуоденит, ЯБЖ и ЯБДПК	15 (20,55%)	16 (15,53%)	9 (16,98%)	7 (14%)
Заболевания щитовидной железы	4 (5,48%)	10 (9,71%)	9 (16,98%)	1 (2%)
<i>p2</i>				0,005
Заболевания молочной железы	1 (1,37%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
Варикозная болезнь	6 (8,22%)	9 (8,74%)	2 (3,77%)	7 (14%)
Заболевания глаз	18 (24,66%)	20 (19,42%)	16 (30,19%)	4 (8%)
<i>p1</i>				0,012
<i>p2</i>				0,003
Заболевания нервной системы	0 (0%)	2 (1,94%)	1 (1,88%)	1 (2%)
Остеохондроз и другие заболевания позвоночника	3 (4,11%)	3 (2,91%)	2 (3,77%)	1 (2%)
Полостные операции в анамнезе	17 (23,29%)	22 (21,36%)	13 (24,53%)	9 (18%)
Тяжелые травмы (ЧМТ, переломы крупных костей) в анамнезе	7 (9,59%)	10 (9,71%)	4 (7,55%)	6 (12%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

Аллергологический статус в контрольной и основной группах был сопоставим. Особенности аллергологического статуса женщин представлены в таблице 3.1.13.

Особенности аллергологического статуса женщин

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Аллергические реакции в детстве				
Пищевые продукты	7 (9,59%)	7 (6,80%)	3 (5,66%)	4 (8%)
Лекарственные препараты	6 (8,22%)	10 (9,71%)	8 (15,09%)	2 (4%)
<i>p2</i>				0,048
Бытовая химия	1 (1,37%)	3 (2,91%)	2 (3,77%)	1 (2%)
Шерсть животных	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Поллиноз	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Аллергические реакции у взрослой				
Пищевые продукты	6 (8,22%)	6 (5,83%)	5 (9,43%)	1 (2%)
Лекарственные препараты	7 (9,59%)	18 (17,48%)	11 (20,76%)	7 (14%)
Бытовая химия	2 (2,74%)	3 (2,91%)	3 (5,66%)	0 (0%)
<i>p2</i>				0,017
Шерсть животных	2 (2,74%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Поллиноз	2 (2,74%)	4 (3,88%)	2 (3,774%)	2 (4%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

Анализ показателей обмена веществ выявил, что женщины основной группы по сравнению с контрольной имели достоверно большую массу тела ($56,71 \pm 1,01$ и $61,45 \pm 1,23$ кг, $p < 0,001$), ИМТ ($21,08 \pm 0,36$ и $22,95 \pm 0,4$ кг/м², $p < 0,001$), толщину кожной складки ($17,84 \pm 0,61$ и $21,06 \pm 0,84$ мм, $p < 0,001$) в начале беременности. Однако прибавка массы тела при беременности в основной группе была достоверно меньшей ($14,04 \pm 0,66$ и $10,46 \pm 0,74$ кг,

$p < 0,001$). Показатели обмена веществ у женщин представлены в таблице 3.1.14.

Таблица 3.1.14.

Показатели обмена веществ у женщин

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Масса тела в начале беременности	56,71±1,01	61,45±1,23	62,74±1,75	60,07±1,73
<i>p1</i>		0,000		
ИМТ в начале беременности	21,08±0,36	22,95±0,4	23,27±0,6	22,6±0,53
<i>p1</i>		0,000		
Толщина кожной складки по калиперу на момент обследования, мм	17,84±0,61	21,06±0,84	22,21±1,13	19,84±1,23
<i>p1</i>		0,000		
ОШ (95%)		4,86 (1,17-24,25)		
Прибавка массы тела за период беременности	14,04±0,66	10,46±0,74	12,88±1,15	9,32±0,89
<i>p1</i>		0,000		

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

Оценка менструальной функции выявила, что во II подгруппе женщин достоверно более часто менструальный цикл устанавливался сразу как по сравнению с группой контроля (58,9% и 76%, $p=0,047$), так и по сравнению с I подгруппой (54,717% и 76%, скорректированное ОШ 2,62; 95% ДИ 1,13-6,1; $p=0,024$).

При анализе репродуктивной функции выявлено, что женщины как основной группы (39,73% и 66,99%, скорректированное ОШ 3,08; 95% ДИ 1,65-5,74; $p < 0,001$) так и II подгруппы (72%, скорректированное ОШ 3,9; 95% ДИ 1,8-8,47; $p < 0,001$) достоверно чаще были повторнобеременными по сравнению с контролем. Достоверно чаще в анамнезе у женщин основной группы наблюдались погибшие беременности (0% и 5,83%, $p=0,002$), ранние

выкидыши (0% и 6,8%, $p=0,001$), преждевременные роды (0% и 5,83%, $p=0,002$). Особенно часто данные исходы беременности отмечались во II подгруппе женщин (6%, $p=0,008$; 10%, $p=0,001$; 10%, $p=0,001$ соответственно по сравнению с контролем). В основной группе женщин наблюдалось большее число аборт (0,21±0,07 и 0,7±0,14, $p<0,001$), погибших беременностей (0±0 и 0,11±0,03, $p<0,001$), преждевременных родов (0,03±0,03 и 0,17±0,05, $p=0,01$). Особенности менструальной функции и репродуктивного здоровья женщин представлены в таблице 3.1.15.

Таблица 3.1.15.

Особенности менструальной функции и репродуктивного здоровья женщин

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Возраст менархе, лет	13,55±0,15	13,43±0,14	13,53±0,23	13,32±0,18
Особенности менструального цикла				
установился сразу	43 (58,90%)	67 (65,05%)	29 (54,72%)	38 (76%)
<i>p1</i>				0,047
<i>p2</i>				0,024
ОШ (ДИ95%)				2,62 (1,13-6,10)
установился в течение первого года	14 (19,18%)	27 (26,21%)	17 (32,07%)	10 (20%)
установился в течение нескольких лет	3 (4,11%)	4 (3,88%)	2 (3,77%)	2 (4%)
до сих пор нерегулярный	12 (16,44%)	4 (3,88%)	4 (7,55%)	0 (0%)
<i>p1</i>		0,005		0,000
<i>p2</i>				0,006
ОШ (ДИ95%)		0,21 (0,06-0,67)		
Длительность менструального цикла, дней	29,42±0,37	28,76±0,3	28,94±0,5	28,56±0,3
Продолжительность менструации, дней	5,55±0,13	5,18±0,12	5,23±0,15	5,14±0,18
<i>p1</i>		0,040		
Характер менструаций				
скудная	0 (0%)	2 (1,94%)	1 (1,19)	1 (2%)

умеренная	54 (73,97%)	75 (72,82%)	39 (73,58%)	36 (72%)
обильная	19 (26,03%)	26 (25,24%)	13 (24,53%)	13 (26%)
болезненная	44 (60,27%)	66 (64,08%)	33 (62,26%)	33 (66%)
безболезненная	29 (39,73%)	37 (35,92%)	20 (37,74%)	17 (34%)
Предменструальный синдром	37 (50,68%)	53 (51,46%)	29 (54,72%)	24 (48%)
Задержки	18 (24,66%)	23 (22,33%)	11 (20,75%)	12 (24%)
Длительность задержки, дней	38,63±10,41	32,63±8,75	36,73±15,48	29,15±9,97
Исход первой беременности				
настоящая	44 (60,27%)	32 (31,07%)	19 (35,85%)	13 (26%)
<i>pI</i>		0,000		0,000
внематочная	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
медицинский аборт	7 (9,59%)	16 (15,53%)	8 (15,09%)	8 (16%)
амниоцентез	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
погибшая беременность	0 (0%)	6 (5,83%)	3 (5,66%)	3 (6%)
<i>pI</i>		0,002		0,008
ранний выкидыш	0 (0%)	7 (6,80%)	2 (3,77%)	5 (10%)
<i>pI</i>		0,001		0,001
поздний выкидыш	1 (1,37%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
преждевременные роды	0 (0%)	6 (5,83%)	1 (1,89%)	5 (10%)
<i>pI</i>		0,002		0,001
своевременные роды	21 (28,77%)	33 (32,04%)	19 (35,85%)	14 (28%)
Настоящий репродуктивный статус				
Порядковый номер настоящей беременности	1,6±0,11	2,73±0,22	2,32±0,23	3,16±0,38
<i>pI</i>		0,000		
первобеременная	44 (60,27%)	34 (33,01%)	20 (37,74%)	14 (28%)
<i>pI</i>		0,000		0,000
повторнобеременная	29 (39,73%)	69 (66,99%)	33 (62,26%)	36 (72%)
<i>pI</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		3,08 (1,65-5,74)		3,90 (1,80-8,47)
первородящая	50 (68,49%)	66 (64,08%)	36 (67,92%)	30 (60%)

повторнородящая	23 (31,51%)	37 (35,92%)	17 (32,07%)	20 (40%)
количество родов всего	0,36±0,07	0,56±0,09	0,47±0,11	0,66±0,13
своевременных	0,33±0,06	0,53±0,07	0,57±0,10	0,50±0,11
<i>p1</i>		0,030		
преждевременных	0,03±0,03	0,17±0,05	0,09±0,06	0,26±0,08
<i>p1</i>		0,010		
мертворождений	0±0	0,01±0,01	0,02±0,02	0±0
абортов	0,21±0,07	0,7±0,14	0,43±0,10	0,98±0,27
<i>p1</i>		0,000		
погибших беременностей	0±0	0,11±0,03	0,08±0,04	0,14±0,05
<i>p1</i>		0,000		
<i>p2</i>				
выкидышей	0,05±0,05	0,19±0,05	0,13±0,05	0,26±0,08
<i>p1</i>		0,020		
внематочных беременностей	0±0	0±0	0±0	0±0
анэмбрионий	0±0	0,02±0,01	0,02±0,02	0,02±0,02
амниоцентезов	0±0	0,01±0,01	0±0	0,02±0,02

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

При оценке семейного положения выявлено, что женщины основной группы достоверно реже были незамужем (1,36% и 4,85%, $p < 0,001$), реже состояли в первом браке (84,93% и 64,08%, $p = 0,002$), особенно женщины II подгруппы (26,03% и 6%, 84,93% и 48%, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Женщины основной группы достоверно чаще состояли в незарегистрированном браке (6,85% и 21,36%, скорректированное ОШ 3,69; 95% ДИ 1,33-10,28; $p = 0,005$), что также наиболее выражено у женщин II подгруппы (6,85% и 32%, скорректированное ОШ 6,4; 95% ДИ 2,16-18,94; $p < 0,001$) по сравнению с контролем. Нами также выявлено, что женщины II подгруппы по сравнению с пациентками I подгруппы реже состояли в первом браке (79,245% и 48%, $p = 0,001$) и чаще в незарегистрированном (11,321% и 32%, скорректированное ОШ 3,69; 95% ДИ 1,31-10,4; $p = 0,01$). Женщины

основной группы по сравнению с контрольной характеризовались более ранним началом половой жизни ($18,32 \pm 0,25$ и $17,31 \pm 0,2$, $p < 0,001$). У женщин основной группы выявлено достоверно меньшее время между началом половой жизни и наступлением первой беременности ($5,71 \pm 0,48$ и $4,09 \pm 0,31$, $p = 0,01$) по сравнению с контролем.

При анализе методов контрацепции в анамнезе женщины основной группы достоверно реже использовали «календарный» способ ($5,48\%$ и 0% , $p = 0,002$). Пациентки II подгруппы достоверно реже относительно группы контроля использовали гормональные препараты ($24,66\%$ и 10% , $p = 0,033$) и «календарный» способ ($5,48\%$ и 0% , $p = 0,011$) и чаще не предохранялись ($9,59\%$ и 26% , скорректированное ОШ $3,13$; 95% ДИ $1,22-9,03$; $p = 0,018$). Срок постановки на учет в женскую консультацию по поводу настоящей беременности был сопоставим во всех изучаемых группах. Особенности семейного положения и контрацепции представлены в таблице 3.1.16.

При изучении гинекологического анамнеза нами выявлено, что у женщин основной группы чаще наблюдался острый/хронический эндометрит после медицинского аборта (0% и $2,91\%$, $p = 0,026$), кольпит ($26,03\%$ и $44,66\%$, скорректированное ОШ $2,29$; 95% ДИ $1,2-4,4$; $p = 0,011$).

Таблица 3.1.16.

Особенности семейного положения и контрацепции

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Семейное положение				
Не замужем	1 (1,36%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
<i>p1</i>		<i>0,000</i>		<i>0,002</i>
Первый брак	62 (84,93%)	66 (64,08%)	42 (79,24%)	24 (48%)
<i>p1</i>		<i>0,002</i>		<i>0,000</i>
<i>p2</i>				<i>0,001</i>
Повторный брак	4 (5,48%)	10 (9,71%)	3 (5,66%)	7 (14%)
Незарегистрированный брак	5 (6,85%)	22 (21,36%)	6 (11,32%)	16 (32%)
<i>p1</i>		<i>0,005</i>		<i>0,000</i>

ОШ (ДИ95%)		3,69 (1,33-10,28)		6,40 (2,16-18,94)
<i>p2</i>				0,010
ОШ (ДИ95%)				3,69 (1,31-10,40)
Начало половой жизни _лет	18,32±0,25	17,31±0,2	17,45±0,27	17,16±0,30
<i>p1</i>		0,000		
Время между началом половой жизни и наступлением 1-й беременности	5,71±0,48	4,09±0,31	4,36±0,38	3,79±0,48
<i>p1</i>		0,01		
Возраст наступления 1-й беременности	23,81±0,59	21,13±0,41	21,38±0,60	20,86±0,56
Контрацепция до беременности				
ВМС	7 (9,59%)	3 (2,91%)	1 (1,19%)	2 (4%)
Гормональные препараты	18 (24,66%)	17 (16,50%)	12 (22,64%)	5 (10%)
<i>p1</i>				0,033
Презерватив	50 (68,49%)	66 (64,08%)	37 (69,88%)	29 (58%)
«Прерванный» половой контакт	38 (52,05%)	52 (50,49%)	29 (54,72%)	23 (46%)
«Календарный» способ	4 (5,48%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>p1</i>		0,002		0,011
Спермицины	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,19%)	0 (0%)
Не предохранялись	7 (9,59%)	19 (18,45%)	6 (11,32%)	13 (26%)
<i>p1</i>				0,018
ОШ (ДИ95%)				3,13 (1,22-9,03)
Срок постановки на учет в ЖК по поводу настоящей беременности	8,73±0,21	9,41±0,38	9,04±0,53	9,80±0,56

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

При этом женщины II подгруппы относительно контрольной чаще имели острый/хронический сальпингоофорит (0% и 4%, $p=0,03$), острый/хронический эндометрит (0% и 6%, $p=0,008$) после медицинского аборта, кольпит (26,03% и 44%, скорректированное ОШ 2,23; 95% ДИ 1,04-4,8; $p=0,041$). Частота и длительность других гинекологических заболеваний в изучаемых группах были сопоставимы.

Гинекологические заболевания у женщин исследуемых групп

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Венерические заболевания				
Сифилис	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Гонорея	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Трихомониаз	1 (1,37%)	4 (3,88%)	2 (3,77)	2 (4%)
Острое/хроническое воспаление придатков матки				
до начала половой жизни	0 (0%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
с началом половой жизни	15 (20,55%)	26 (25,24%)	13 (24,53%)	13 (26%)
после медицинского аборта	0 (0%)	3 (2,91%)	1 (1,89%)	2 (4%)
<i>p1</i>				0,030
после родов	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Острый/хронический эндометрит				
после медицинского аборта	0 (0%)	3 (2,91%)	0 (0%)	3 (6%)
<i>p1</i>		0,026		0,008
<i>p2</i>				0,014
после родов	0 (0%)	3 (2,91%)	3 (5,66%)	0 (0%)
<i>p2</i>				0,017
не связан с беременностью	7 (9,59%)	7 (6,8%)	5 (9,43%)	2 (4%)
Другие заболевания				
Кольпит	19 (26,03%)	46 (44,66%)	24 (45,28%)	22 (44%)
<i>p1</i>		0,011		0,041
ОШ (ДИ95%)		2,29 (1,20-4,40)		2,23 (1,04-4,80)
Киста яичника	18 (24,66%)	10 (9,71%)	8 (15,09%)	2 (4%)
<i>p1</i>		0,009		0,001
Эрозия шейки матки	44 (60,27%)	58 (56,31%)	34 (64,15%)	24 (48%)
Лечение эрозии	26 (35,62%)	38 (36,89%)	24 (45,28%)	14 (28%)
Эндометриоз	6 (8,22%)	7 (6,8%)	6 (11,32%)	1 (2%)
Миома матки	3 (4,11%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
Аномалии развития женских половых органов	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
СПКЯ	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Наличие бесплодия	4 (5,48%)	9 (8,74%)	7 (13,21%)	2 (4%)
Длительность бесплодия, лет	3,75±1,38	2,88±0,77	3,33±0,95	1,5±0,5

Оперативное лечение гинекологических заболеваний				
миома матки	1 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
внематочная беременность	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
эндометриоз	1 (1,37%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
аномалии развития половых органов	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
бесплодие	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

При анализе инфекционного статуса выявлено, что женщины основной группы по сравнению с контрольной достоверно реже обследовались на ИППП до настоящей беременности (61,64% и 29,13%, $p < 0,001$) как методом ПЦР (53,42% и 27,18%, $p = 0,001$), так и методом ИФА (35,62% и 13,59%, $p = 0,001$), особенно женщины II подгруппы (24%, $p = 0,001$; 8%, $p < 0,001$ соответственно по сравнению с контролем). Так, в основной группе достоверно реже определялись маркеры уреаплазменной инфекции (16,44% и 2,91%, $p = 0,002$), ВПГ (2,74% и 0%, $p = 0,031$), выявленные методом ПЦР. Тогда как во II подгруппе женщин по сравнению с контрольной достоверно реже отмечалось наличие хламидийной (6,85% и 0%, $p = 0,005$), уреаплазменной инфекции (16,44% и 4%, скорректированное ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05-0,99; $p = 0,02$), выявленной методом ПЦР; ВПГ IgG (5,48% и 0%, $p = 0,011$), маркеров острого уреаплазменного инфицирования (4,11% и 0%, $p = 0,028$), выявленных методом ИФА; а также более редко отмечалось наличие хламидийного инфицирования по сравнению I подгруппой женщин, выявленное методом ПЦР (5,66% и 0%, $p = 0,017$). При этом женщины основной группы достоверно реже получали лечение выявленных ИППП (26,03% и 10,68%, $p = 0,009$) и проходили контроль излеченности (21,92% и 7,77%, $p = 0,008$), в том числе и женщины II подгруппы (10%, $p = 0,022$; 8%, $p = 0,031$ соответственно по сравнению с контролем).

Во время беременности у женщин основной группы достоверно чаще отмечалось наличие микоплазменной инфекции, выявленной методом ПЦР (0% и 2,91%, $p=0,026$); ЦМВ IgG (5,48% и 30,1%, скорректированное ОШ 7,43; 95% ДИ 2,49-22,14; $p<0,001$), ВПГ IgG (1,37% и 26,21%, скорректированное ОШ 25,58; 95% ДИ 3,39-193,1; $p<0,001$), выявленных методом ИФА. У женщин II подгруппы по данным ИФА чаще по сравнению с контрольной группой наблюдались маркеры острого микоплазменного инфицирования (0% и 4%, $p=0,03$), хронического инфицирования ЦМВ (5,48% и 40%, скорректированное ОШ 11,5; 95% ДИ 3,62-36,53; $p<0,001$), ВПГ (1,37% и 40%, скорректированное ОШ 48; 95% ДИ 6,16-373,9; $p<0,001$). Пациентки основной группы и, особенно II подгруппы, относительно контрольной реже получали лечение выявленных ВУИ в I триместре (5,48% и 0%, $p=0,002$; 5,48% и 0%, $p=0,001$ соответственно).

Особенности инфицирования специфическими возбудителями представлены в таблице 3.1.18.

Таблица 3.1.18.

Особенности инфицирования специфическими возбудителями

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Обследование на ИППП до настоящей беременности	45 (61,64%)	30 (29,13%)	17 (32,07%)	13 (26%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ПЦР	39 (53,42%)	28 (27,18%)	16 (30,19%)	12 (24%)
<i>p1</i>		0,001		0,001
Хламидия	5 (6,85%)	3 (2,91%)	3 (5,66%)	0 (0%)
<i>p1</i>				0,005
<i>p2</i>				0,017
Уреаплазма	12 (16,44%)	3 (2,91%)	1 (1,89%)	2 (4%)
<i>p1</i>		0,002		0,020
Микоплазма	1 (1,37%)	5 (4,85%)	3 (5,66%)	2 (4%)
ЦМВ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВПГ	2 (2,74%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>p1</i>		0,031		
ВПЧ	1 (1,37%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)

ИФА, Ig M и Ig A	26 (35,62%)	14 (13,59%)	10 (18,87%)	4 (8%)
<i>pI</i>		0,001		0,000
Хламидия	2 (2,74%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
Уреаплазма	3 (4,11%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>pI</i>				0,028
Микоплазма	0 (0%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
ЦМВ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВПГ	1 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВПЧ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ИФА, Ig G	23 (31,51%)	11 (10,68%)	8 (15,09%)	3 (6%)
<i>pI</i>		0,001		0,000
Хламидия	1 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Уреаплазма	1 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Микоплазма	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ЦМВ	2 (2,74%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
ВПГ	4 (5,48%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>pI</i>				0,011
ВПЧ	1 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Лечение	19 (26,03%)	11 (10,68%)	6 (11,32%)	5 (10%)
<i>pI</i>		0,009		0,022
<i>pI</i>		0,008		0,031
Обследование на ВУИ при беременности	69 (94,52%)	91 (88,35%)	48 (90,57%)	43 (86%)
ПЦР	62 (84,93%)	72 (69,90%)	38 (71,69%)	34 (68%)
<i>pI</i>				0,029
Хламидия	0 (0%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Уреаплазма	5 (6,85%)	9 (8,74%)	3 (5,66%)	6 (12%)
Микоплазма	0 (0%)	3 (2,91%)	3 (5,66%)	0 (0%)
<i>pI</i>		0,026		
ЦМВ	0 (0%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
ВПГ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ВПЧ	2 (2,74%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>pI</i>		0,031		
ИФА, Ig M и Ig A	32 (43,84%)	51 (49,51%)	24 (45,28%)	27 (54%)
Хламидия	3 (4,11%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>pI</i>				0,028
Уреаплазма	1 (1,37%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Микоплазма	0 (0%)	2 (1,94%)	0 (0%)	2 (4%)
<i>pI</i>				0,030
ЦМВ	1 (1,37%)	2 (1,94%)	0 (0%)	2 (4%)
ВПГ	3 (4,11%)	6 (5,83%)	4 (7,55%)	2 (4%)
ВПЧ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ИФА, Ig G	27 (36,99%)	47 (45,63%)	22 (41,51%)	25 (50%)
Хламидия	1 (1,37%)	4 (3,88%)	1 (1,89%)	3 (6%)
Уреаплазма	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Микоплазма	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
ЦМВ	4 (5,48%)	31 (30,10%)	11 (20,75%)	20 (40%)
<i>pI</i>		0,000		0,000

ОШ (ДИ95%)		7,43 (2,49-22,14)		11,5 (3,62-36,53)
ВПГ	1 (1,37%)	27 (26,21%)	7 (13,21%)	20 (40%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		25,58 (3,39-193,1)		48 (6,16-373,9)
ВПЧ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Лечение	12 (16,44%)	15 (14,56%)	8 (15,09%)	7 (14%)
в 1 триместре	4 (5,48%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>p1</i>		0,002		0,001
во 2 триместре	9 (12,33%)	11 (10,68%)	5 (9,43%)	6 (12%)
в 3 триместре	4 (5,48%)	4 (4,17%)	3 (5,66%)	1 (2,326%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

При анализе течения настоящей беременности выявлено, что у женщин основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще наблюдалось наличие гестационного или обострения хронического пиелонефрита (2,74% и 11,65%, скорректированное ОШ 4,68; 95% ДИ 1,02-21,59; $p=0,018$), бессимптомной протеинурии (4,11% и 24,27%, скорректированное ОШ 7,48; 95% ДИ 2,16-25,85; $p<0,001$), непрогрессирующей ПОНРП (0% и 4,85%, $p=0,004$), маловодия (4,11% и 13,59%, $p=0,025$), в том числе в III триместре (4,11% и 12,5%, скорректированное ОШ 3,08; 95% ДИ 0,84-11,32; $p=0,044$), признаков ВУИ по УЗИ в III триместре (4,11% и 14,58%, скорректированное ОШ 3,67; 95% ДИ 1,02-13,28; $p=0,017$), кольпита во II (4,11% и 18,45%, скорректированное ОШ 5,28; 95% ДИ 1,5-18,57; $p=0,002$), III триместре (5,48% и 18,75%, скорректированное ОШ 3,65; 95% ДИ 1,18-11,3; $p=0,007$). При этом пациентки основной группы достоверно чаще получали лечение по поводу почечной колики (0% и 2,91%, $p=0,026$), кольпита (13,7% и 27,18%, скорректированное ОШ 2,35; 95% ДИ 1,06-5,2; $p=0,028$).

Женщины II подгруппы достоверно чаще относительно контрольной характеризовались наличием угрозы прерывания во II (5,48% и 40%, скорректированное ОШ 11,5; 95% ДИ 3,62-36,53; $p<0,001$), III триместре (0%

и 14%, $p < 0,001$), гестационного/обострения хронического пиелонефрита (2,74% и 12%, $p = 0,043$), бессимптомной протеинурии (4,11% и 28%, скорректированное ОШ 9,01; 95% ДИ 2,45-33,63; $p < 0,001$), непрогрессирующей ПОНРП (0% и 4%, $p = 0,03$), маловодия во II триместре (0% и 4%, $p = 0,03$), кольпита (17,81% и 42%, скорректированное ОШ 3,34; 95% ДИ 1,47-7,6; $p = 0,004$), в том числе во втором триместре (4,11% и 22%, скорректированное ОШ 1,59; 95% ДИ 0,58-4,34; $p = 0,002$), кондиломатоза вульвы/влагалища (0% и 4%, $p = 0,03$). Также выявлено, что женщины II подгруппы относительно женщин I подгруппы чаще отмечали наличие кольпита в I триместре (1,89% и 20%, скорректированное ОШ 13; 95% ДИ 1,6-105,8; $p = 0,001$), назолабиального герпеса во II триместре (0% и 8%, $p = 0,004$), маловодия во II триместре (0% и 4%, $p = 0,044$), кондиломатоза вульвы/влагалища (0% и 4%, $p = 0,044$).

При этом нами выявлено, что женщины II подгруппы по сравнению с контрольной достоверно реже характеризовались наличием рвоты беременных (28,77% и 14%, $p = 0,049$), ОРЗ в I триместре (31,51% и 16%, $p = 0,047$), низкой плацентации в I триместре (10,96% и 2%, $p = 0,035$), назолабиального герпеса (21,92% и 8%, $p = 0,031$), в том числе в I триместре (13,7% и 2%, $p = 0,011$), генитального герпеса (5,48% и 0%, $p = 0,011$), в том числе в I (4,11% и 0%, $p = 0,028$) и II триместре (4,11% и 0%, $p = 0,028$).

Также выявлено, что у женщин II подгруппы по сравнению с пациентками I подгруппы реже наблюдалась почечная колика (5,66% и 0%, $p = 0,017$) и последующая ее терапия (5,66% и 0%, $p = 0,017$); предлежание плаценты в I триместре (7,547% и 0%, $p = 0,006$); ФПН и хроническая гипоксия плода (45,28% и 22%, $p = 0,013$), диагностированная клинически (43,39% и 16%, $p = 0,002$) и по данным УЗИ в III триместре (41,51% и 20,93%, $p = 0,031$); многоводие (13,208% и 2%, $p = 0,022$); ВУИ (13,21% и 2%, $p = 0,022$). Осложнения настоящей беременности представлены в таблице 3.1.19.

Таблица 3.1.19.

Другие осложнения настоящей беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
Угроза прерывания в 1 триместре	18 (24,66%)	33 (32,04%)	13 (24,53%)	20 (40%)
Угроза прерывания во 2 триместре (без учета настоящей)	4 (5,48%)	39 (37,86%)	19 (35,85%)	20 (40%)
<i>p1</i>				0,000
ОШ (ДИ95%)				11,5 (3,62-36,53)
Угроза прерывания в 3 триместре (без учета настоящей)	0 (0%)	10 (10,42%)	3 (5,66%)	7 (14%)
<i>p1</i>				0,000
Рвота беременных	21 (28,77%)	22 (21,36%)	15 (28,30%)	7 (14%)
<i>p1</i>				0,049
Анемия беременных	30 (41,10%)	48 (46,60%)	27 (50,94%)	21 (42%)
<i>со срока нед</i>	23,67±1,27	23,67±1,12	22,61±1,64	25,10±1,43
<i>лечение</i>	28 (38,36%)	42 (40,78%)	27 (50,94%)	15 (30%)
Гестационный диабет	1 (1,37%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
<i>со срока нед</i>	33±0	28±3	28±3	0±0
Диабетическая фетопатия	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>во 2 триместре</i>	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<i>в 3 триместре</i>	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Гестационный пиелонефрит или обострение хронического	2 (2,74%)	12 (11,65%)	6 (11,32%)	6 (12%)
<i>p1</i>		0,018		0,043
ОШ (ДИ95%)		4,68 (1,02-21,59)		
<i>со срока нед</i>	22±10	23,58±2,57	24,83±2,9	22,33±4,48
<i>лечение</i>	2 (2,74%)	7 (6,8%)	3 (5,66%)	4 (8%)

МКБ, почечная колика	2 (2,74%)	3 (2,91%)	3 (5,66%)	0 (0%)
<i>p2</i>				0,017
<i>со срока нед</i>	32±4	30,67±5,81	30,67±5,81	0±0
<i>лечение</i>	0 (0%)	3 (2,91%)	3 (5,66%)	0 (0%)
<i>p1</i>		0,026		
<i>p2</i>				0,017
Бессимптомная бактериурия	3 (4,11%)	25 (24,27%)	11 (20,75%)	14 (28%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		7,48 (2,16-25,85)		9,01 (2,45-33,63)
<i>со срока нед</i>	28±3,61	22,16±1,56	22,36±2,43	22±2,11
ОРЗ	47 (64,38%)	61 (59,22%)	34 (64,15%)	27 (54%)
<i>1 триместр</i>	23 (31,51%)	21 (20,39%)	13 (24,53%)	8 (16%)
<i>p1</i>				0,047
<i>2 триместр</i>	30 (41,10%)	41 (39,81%)	22 (41,51%)	19 (38%)
<i>3 триместр</i>	4 (5,48%)	13 (13,54%)	7 (13,21%)	6 (12%)
Заболевания ЛОР органов	1 (1,37%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
<i>p1</i>		0,026		0,030
Отеки	6 (8,22%)	12 (11,65%)	9 (16,9%)	3 (6%)
<i>со срока нед</i>	27,51±0,47	26,55±0,47	26,71±0,59	26,36±0,75
Гестационная протеинурия	0 (0%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>со срока нед</i>	0±0	36±0	36±0	0±0
Гестационная АГ	1 (1,37%)	7 (6,8%)	3 (5,66%)	4 (8%)
<i>со срока нед</i>	30±0	26,71±2,13	25,33±3,18	27,75±3,17
Хроническая АГ	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Ангиопатия сетчатки	7 (9,59%)	10 (9,71%)	7 (13,21%)	3 (6%)
Преэклампсия	2 (2,74%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Предлежание плаценты	1 (1,37%)	6 (5,83%)	5 (9,43%)	1 (2%)
<i>1 триместр</i>	1 (1,37%)	4 (3,88%)	4 (7,55%)	0 (0%)
<i>p2</i>				0,006
<i>2 триместр</i>	0 (0%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
<i>3 триместр</i>	0 (0%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Низкая плацентация	16 (21,92%)	18 (17,48%)	9 (16,98%)	9 (18%)
<i>1 триместр</i>	8 (10,96%)	3 (2,91%)	2 (3,77%)	1 (2%)
<i>p1</i>		0,031		0,035
<i>2 триместр</i>	11 (15,07%)	17 (16,5%)	8 (15,09%)	9 (18%)
<i>3 триместр</i>	2 (2,74%)	4 (4,17%)	3 (5,66%)	1 (2%)
ПОНРП	0 (0%)	5 (4,85%)	3 (5,66%)	2 (4%)
<i>p1</i>		0,004		0,030
<i>2 триместр</i>	0 (0%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
<i>3 триместр</i>	0 (0%)	1 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)

ФПН, хроническая гипоксия плода	21 (28,77%)	35 (33,98%)	24 (45,28%)	11 (22%)
<i>p2</i>				0,013
<i>p2</i>				0,002
2 триместр	6 (8,22%)	12 (11,65%)	7 (13,21%)	5 (10%)
3 триместр	19 (26,03%)	31 (32,29%)	22 (41,51%)	9 (20,93%)
<i>p2</i>				0,031
ЗРП	6 (8,22%)	15 (14,56%)	9 (16,98%)	6 (12%)
2 триместр	1 (1,37%)	6 (5,83%)	4 (7,55%)	2 (4%)
3 триместр	6 (8,22%)	11 (11,46%)	6 (11,32%)	5 (10%)
Многоводие	4 (5,48%)	8 (7,77%)	7 (13,21%)	1 (2%)
<i>p2</i>				0,022
2 триместр	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
3 триместр	4 (5,48%)	7 (7,29%)	6 (11,32%)	1 (2%)
Маловодие	3 (4,11%)	14 (13,59%)	7 (13,21%)	7 (14%)
<i>p1</i>		0,025		
ОШ (ДИ95%)		3,67 (1,02-13,28)		
2 триместр	0 (0%)	2 (1,94%)	0 (0%)	2 (4%)
<i>p1</i>				0,030
<i>p2</i>				0,044
3 триместр	3 (4,11%)	12 (12,5%)	7 (13,21%)	5 (11,63%)
<i>p1</i>		0,044		
Сифилис	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Трихомониаз	0 (0%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
ВУИ	5 (4,11%)	16 (15,53%)	11 (20,75%)	5 (10%)
2 триместр	3 (4,11%)	5 (4,85%)	3 (5,66%)	2 (4%)
3 триместр	3 (4,11%)	14 (14,58%)	10 (18,87%)	4 (9,30%)
<i>p1</i>		0,017		
ОШ (ДИ95%)		3,67(1,02-13,28)		
Кольпит	13 (17,81%)	41 (39,81%)	20 (37,73%)	21 (42%)
<i>p1</i>				0,004
ОШ (ДИ95%)				3,34 (1,47-7,60)
1 триместр	6 (8,22%)	11 (10,68%)	1 (1,89%)	10 (20%)
<i>p2</i>				0,001
ОШ (ДИ95%)				13 (1,60-105,8)
2 триместр	3 (4,11%)	19 (18,45%)	8 (15,09%)	11 (22%)
<i>p1</i>		0,002		0,002
ОШ (ДИ95%)		5,28 (1,50-18,57)		
3 триместр	4 (5,48%)	18 (18,75%)	12 (22,64%)	6 (13,95%)
<i>p1</i>		0,007		
ОШ (ДИ95%)		3,65 (1,18-11,30)		
санация	10 (13,70%)	28 (27,18%)	14 (26,41%)	14 (28%)
<i>p1</i>		0,028		

ОШ (ДИ95%)		2,35 (1,06-5,20)		
Кондиломатоз влагалища, вульвы	0 (0%)	2 (1,94%)	0 (0%)	2 (4%)
<i>p1</i>				0,030
<i>p2</i>				0,044
Герпес назолабиальный	16 (21,92%)	11 (10,68%)	7 (13,21%)	4 (8%)
<i>p1</i>		0,045		0,031
1 триместр	10 (13,70%)	4 (3,88%)	3 (5,66%)	1 (2%)
<i>p1</i>		0,019		0,011
2 триместр	10 (13,70%)	4 (3,88%)	0 (0%)	4 (8%)
<i>p1</i>		0,019		
<i>p2</i>				0,004
3 триместр	2 (2,74%)	6 (6,25%)	5 (9,43%)	1 (2,33%)
Герпес генитальный	4 (5,48%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>p1</i>				0,011
1 триместр	3 (4,11%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>p1</i>				0,028
2 триместр	3 (4,11%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<i>p1</i>				0,028
3 триместр	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Симфизиопатия	3 (4,11%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

Анализ ультразвукового скрининга I триместра выявил низкую частоту предлежания хориона/низкой плацентации у женщин II подгруппы относительно I подгруппы (22,64% и 6%, $p=0,013$). Во втором триместре в основной группе достоверно чаще выявлялись гипертонус матки (15,07% и 23,3%, скорректированное ОШ 2,86; 95% ДИ 1,16-7,07; $p=0,014$); отслойка плаценты/гематома (0% и 2,91, $p=0,026$), особенно у женщин II подгруппы (0% и 4%, $p=0,03$); тонкая плацента (0% и 5,83%, $p=0,002$), особенно у женщин II подгруппы (0% и 6%, $p=0,008$); маловодие (0% и 4,85%, $p=0,004$), особенно у женщин II подгруппы (0% и 6%, $p=0,008$); ЗРП (1,37% и 9,71%, $p=0,01$) по сравнению с группой контроля; обвитие пуповиной плода у женщин II подгруппы (0% и 6%, $p=0,014$) относительно I подгруппы.

Патология третьего ультразвукового скрининга также достоверно чаще встречалась у женщин основной группы по сравнению с контрольной (41,1% и 76,04%, скорректированное ОШ 3,49; 95% ДИ 1,86-6,55; $p < 0,001$), особенно у женщин II подгруппы (41,1% и 67,442%, скорректированное ОШ 1,98; 95% ДИ 0,95-4,11; $p = 0,006$) в виде гипертонуса матки (1,37% и 27,08%, скорректированное ОШ 24,3; 95% ДИ 3,22-183,8; $p < 0,001$), особенно у женщин II подгруппы (1,37% и 23,26%, скорректированное ОШ 18; 95% ДИ 2,22-145,8; $p < 0,001$); отслойки плаценты/гематомы (0% и 3,13%, $p = 0,023$); расширения межворсинчатых пространств (4,11% и 25%, скорректированное ОШ 7,09; 95% ДИ 2,05-24,56; $p < 0,001$), особенно у женщин II подгруппы (4,11% и 18,605%, скорректированное ОШ 4,44; 95% ДИ 1,12-17,68; $p = 0,013$); утолщения плаценты (17,81% и 35,42%, скорректированное ОШ 2,27; 95% ДИ 1,1-4,7; $p = 0,01$); обвития пуповиной плода (2,74% и 19,79%, скорректированное ОШ 8,03; 95% ДИ 1,81-35,66; $p < 0,001$).

При этом у женщин II подгруппы реже отмечалось предлежание плаценты или низкая плацентация по результатам третьего ультразвукового скрининга как относительно группы контроля (4,11% и 0%, $p = 0,036$), так и относительно I подгруппы (9,43% и 0%, $p = 0,003$).

Анализ доплерометрии показал увеличение частоты отклонений гемодинамики у женщин основной группы относительно контрольной (32,88% и 49,51%, скорректированное ОШ 2; 95% ДИ 1,07-3,73; $p = 0,028$), особенно в третьем триместре (28,77% и 53,13%, $p = 0,002$).

Характеристика показателей ультразвукового скрининга и доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики представлена в таблице 3.1.20.

Результаты УЗ-скрининга и доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
УЗ скрининг				
Патология 1-го УЗ скрининга	22 (30,14%)	31 (30,10%)	20 (37,74%)	11 (22%)
гипертонус матки	7 (9,59%)	14 (13,59%)	7 (13,21%)	7 (14%)
предлежание хориона или низкая плацентация	11 (15,07%)	15 (14,56%)	12 (22,64%)	3 (6%)
<i>P2</i>				0,013
отслойка, гематома	7 (9,59%)	8 (7,77%)	3 (5,66%)	5 (10%)
Патология 2-го УЗ скрининга	38 (52,05%)	69 (66,99%)	36 (67,92%)	33 (66%)
<i>P1</i>		0,047		
гипертонус матки	7 (15,07%)	24 (23,30%)	13 (24,53%)	11 (22%)
<i>P1</i>		0,014		
ОШ (ДИ95%)		2,86 (1,16-7,07)		
предлежание плаценты или низкая плацентация	11 (15,07%)	25 (24,27%)	12 (22,64%)	13 (26%)
отслойка плаценты, гематома	0 (0%)	3 (2,91%)	1 (1,89%)	2 (4%)
<i>P1</i>		0,026		0,030
расширение МВП	7 (9,59%)	12 (11,65%)	4 (7,55%)	8 (16%)
толстая плацента	9 (12,33%)	15 (14,56%)	9 (16,98%)	6 (12%)
тонкая плацента	0 (0%)	6 (5,83%)	3 (5,66%)	3 (6%)
<i>P1</i>		0,002		0,008
повышение ст. зр.	2 (2,74%)	5 (4,85%)	1 (1,89%)	4 (8%)
многоводие	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
маловодие	0 (0%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
<i>P1</i>		0,004		0,008
признаки ВУИ у плода	6 (8,22%)	6 (5,83%)	2 (3,77%)	4 (8%)
тазовое предлежание	7 (9,59%)	16 (15,53%)	9 (16,98%)	7 (14%)
ЗРП	1 (1,37%)	10 (9,71%)	6 (11,32%)	4 (8%)
<i>P1</i>		0,010		
взвесь в околоплодных водах	1 (1,37%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
обвитие пуповиной плода	1 (1,37%)	3 (2,91%)	0 (0%)	3 (6%)
<i>P2</i>				0,014

фетопатия диабетическая	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Патология 3-го УЗ скрининга	30 (41,10%)	73 (76,04%)	44 (83,02%)	29 (67,44%)
<i>PI</i>		0,000		0,006
ОШ (ДИ95%)		3,49(1,86- 6,55)		1,98(0,95- 4,11)
гипертонус матки	1 (1,37%)	26 (27,08%)	16 (30,19%)	10 (23,26%)
<i>PI</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		24,3 (3,22- 183,8)		18 (2,22- 145,8)
предлежание плаценты или низкая плацентация	3 (4,11%)	5 (5,21%)	5 (9,43%)	0 (0%)
<i>PI</i>				0,036
<i>P2</i>				0,003
отслойка плаценты, гематома	0 (0%)	3 (3,13%)	2 (3,77%)	1 (2,33%)
<i>PI</i>		0,023		
расширение МВП	3 (4,11%)	24 (25%)	16 (30,19%)	8 (18,61%)
<i>PI</i>		0,000		0,013
ОШ (ДИ95%)		7,09 (2,05- 24,56)		4,44 (1,12- 17,68)
толстая плацента	13 (17,81%)	34 (35,42%)	21 (39,62%)	13 (30,23%)
<i>PI</i>		0,010		
ОШ (ДИ95%)		2,27 (1,10- 4,70)		
тонкая плацента	4 (5,48%)	10 (10,42%)	7 (13,21%)	3 (6,98%)
повышение ст. зр.	8 (10,96%)	21 (21,88%)	13 (24,53%)	8 (18,61%)
многоводие	5 (6,85%)	6 (6,25%)	4 (7,55%)	2 (4,651%)
маловодие	3 (4,11%)	11 (11,46%)	6 (11,321%)	5 (11,63%)
признаки ВУИ у плода	7 (9,59%)	14 (14,58%)	10 (18,87%)	4 (9,30%)
тазовое предлежание	5 (6,85%)	13 (13,54%)	6 (11,32%)	7 (16,28%)
ЗРП	8 (10,96%)	15 (15,63%)	9 (16,98%)	6 (13,95%)
обвитие пуповиной плода	2 (2,74%)	19 (19,79%)	14 (26,42%)	5 (11,63%)
<i>PI</i>		0,000		
ОШ (ДИ95%)		8,03(1,81- 35,66)		
фетопатия диабетическая	1 (1,37%)	1 (1,04%)	1 (1,89%)	0 (0%)
I а степень нарушений	2 (2,74%)	2 (1,94%)	0 (0%)	2 (4%)
<i>P2</i>				0,044
I б степень	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
II степень	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)

III степень	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
НМПК в 3 триместре	21(28,77%)	51(53,13%)	32(60,38%)	19 (44,19%)
<i>p1</i>		0,002		
I а степень	6 (8,22%)	14 (14,58%)	9 (16,98%)	5 (11,63%)
I б степень	1 (1,37%)	1 (1,04%)	0 (0%)	1 (2,33%)
II степень	0 (0%)	2 (2,08%)	1 (1,89%)	1 (2,33%)
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

При анализе исхода настоящей беременности было установлено, что средний срок родоразрешения у женщин II подгруппы составил $33,09 \pm 0,49$ недель, причем у них роды чаще происходили через естественные родовые пути как относительно группы контроля (68,49% и 86%, скорректированное ОШ 2,83; 95% ДИ 1,11-7,23; $p=0,022$), так и по сравнению с женщинами I подгруппы (67,92% и 86%, скорректированное ОШ 2,9; 95% ДИ 1,08-7,77; $p=0,029$).

У женщин основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще отмечалось обвитие пуповиной плода (4,11% и 13,59%, скорректированное ОШ 3,67; 95% ДИ 1,02-13,28; $p=0,025$), короткая пуповина (0% и 2,91%, $p=0,026$), слабость I периода родов (0% и 3,88%, $p=0,01$), реже проводилась эпизиотомия (28,77% и 7,77%, $p<0,001$), При этом у женщин II подгруппы чаще в родах наблюдалось наличие короткой пуповины как относительно группы контроля (0% и 6%, $p=0,008$), так и по сравнению с I подгруппой (0% и 6%, $p=0,014$). У женщин II подгруппы реже относительно контрольной проводилась эпизиотомия (28,77% и 8%, $p=0,003$), чаще отмечалось применение эпидуральной анестезии с целью обезболивания родов как по сравнению с группой контроля (15,07% и 34%, скорректированное ОШ 2,9; 95% ДИ 1,22-6,92; $p=0,016$), так и относительно I подгруппы (9,43% и 34%, скорректированное ОШ 4,95; 95% ДИ 1,66-14,73; $p=0,002$).

При оценке течения послеродового периода выявлено, что у женщин II подгруппы достоверно чаще диагностирована субинволюция матки как относительно группы контроля (1,37% и 12%, скорректированное ОШ 9,82; 95% ДИ 1,14-84,27; $p=0,011$), так и по сравнению с I подгруппой (1,89% и 12%, $p=0,031$).

При анализе состояния новорожденного у женщин основной группы по сравнению с контрольной выявлены более низкие значения оценки по шкале Апгар новорожденного как на первой минуте ($7,53\pm 0,11$ и $6,42\pm 0,19$, $p<0,001$), так и на пятой минуте ($8,56\pm 0,10$ и $7,73\pm 0,14$, $p<0,001$), массы тела ($3382,19\pm 49,99$ и $2684,36\pm 87,46$, $p<0,001$), окружности головы ($34,74\pm 0,20$ и $33,14\pm 0,44$, $p<0,001$) и груди ребенка ($33,43\pm 0,23$ и $31,03\pm 0,56$, $p<0,001$). Пол ребенка достоверно чаще в основной группе женщин был мужским (41,1% и 57,28%, скорректированное ОШ 1,92; 95% ДИ 1,05-3,53; $p=0,035$), особенно во II подгруппе женщин как по сравнению с контрольной группой (41,1% и 68%, скорректированное ОШ 3,05; 95% ДИ 1,43-6,48; $p=0,003$), так и относительно I подгруппы (47,17% и 68%, скорректированное ОШ 2,38; 95% ДИ 1,07-5,31; $p=0,034$).

Во II подгруппе из 50 детей, родившихся преждевременно, в сроке от 23 до 32 недель появились на свет 11 детей (22%), после 32 недель – 39 (78%). При этом по массе тела дети распределились следующим образом: менее 1000г. - 7 детей (14%), 1000-1500г. – 5 (10%), 1500-2500г. – 25 (50%), более 2500г. – 13 (26%). Летальный исход в первые 7 суток жизни имел место в трех случаях, масса тела детей была менее 500г.

Дети женщин II подгруппы достоверно чаще получали лечение в условиях детского реанимационного отделения как относительно контрольной (1,37% и 42%, скорректированное ОШ 52,11; 95% ДИ 6,7-405,7; $p<0,001$), так и относительно I подгруппы (0% и 42%, $p<0,001$). У детей основной группы достоверно чаще наблюдалось наличие неонатальной желтухи (12,33% и 30,1%, скорректированное ОШ 3,06; 95% ДИ 1,36-6,92;

$p=0,004$), при этом чаще она была диагностирована во II подгруппе (34%, скорректированное ОШ 3,66; 95% ДИ 1,47-9,11; $p=0,005$ по сравнению с контролем); ЗРП (5,48% и 14,56%, $p=0,044$), РДС новорожденного (0% и 5,83%, $p=0,002$), причем чаще он отмечался во второй подгруппе как относительно контроля (0% и 12%, $p<0,001$), так и по сравнению с первой подгруппой (0% и 12%, $p=0,001$). Также у детей основной группы женщин чаще была диагностирована врожденная пневмония (2,74% и 16,5%, скорректированное ОШ 7,02; 95% ДИ 1,57-31,4; $p=0,001$), особенно во второй подгруппе как относительно группы контроля (2,74% и 32%, скорректированное ОШ 16,71; 95% ДИ 3,63-76,82; $p<0,001$), так и относительно первой подгруппы (1,89% и 32%, скорректированное ОШ 24,47; 95% ДИ 3,1-193,1; $p<0,001$).

У детей женщин второй подгруппы достоверно чаще наблюдалось перинатальное поражение центральной нервной системы как по сравнению с контролем (23,29% и 46%, скорректированное ОШ 2,81; 95% ДИ 1,29-6,103; $p=0,01$), так и относительно первой подгруппы (9,434% и 46%, скорректированное ОШ 8,18; 95% ДИ 2,79-23,98; $p<0,001$). Ишемическое поражение ЦНС чаще отмечалось у новорожденных основной группы женщин (24,66% и 49,51%, скорректированное ОШ 2,99; 95% ДИ 1,55-5,78; $p=0,001$), за счет детей II подгруппы (76%, скорректированное ОШ 9,68; 95% ДИ 4,18-22,4; $p<0,001$ по сравнению с контролем; скорректированное ОШ 9,74; 95% ДИ 3,96-24; $p<0,001$ по сравнению с I подгруппой); внутрижелудочковые кровоизлияния (1,37% и 23,3%, скорректированное ОШ 21,87; 95% ДИ 2,89-165,8; $p<0,001$) также за счет новорожденных II подгруппы (46%, скорректированное ОШ 61,33; 95% ДИ 7,89-476,6; $p<0,001$ по сравнению с контролем; скорректированное ОШ 44,3; 95% ДИ 5,67-345,9; $p<0,001$ по сравнению с I подгруппой).

У детей основной группы женщин чаще наблюдалось наличие ВУИ (12,33% и 32,04%, скорректированное ОШ 3,35; 95% ДИ 1,49-17,55; $p=0,002$),

особенно во II подгруппе (44%, скорректированное ОШ 5,59; 95% ДИ 2,29-13,66; $p < 0,001$ по сравнению с контролем; скорректированное ОШ 3; 95% ДИ 1,26-7,14; $p = 0,012$ по сравнению с I подгруппой). У новорожденных женщин II подгруппы чаще отмечалось наличие ДВС-синдрома как относительно контрольной группы (0% и 4%, $p = 0,03$), так и относительно I подгруппы (0% и 4%, $p = 0,044$); ОФК как по сравнению с контрольной (5,48% и 26%, скорректированное ОШ 6,06; 95% ДИ 1,85-19,91; $p = 0,001$), так и по сравнению с I подгруппой (0% и 26%, $p < 0,001$).

Дети женщин основной группы достоверно чаще нуждались в переводе на II этап выхаживания (4,11% и 15,53%, скорректированное ОШ 4,29; 95% ДИ 1,2-15,32; $p = 0,009$), за счет II подгруппы (32%, $p < 0,001$ по сравнению с контролем и I подгруппой); в детскую больницу (2,74% и 28,16%, скорректированное ОШ 13,91; 95% ДИ 3,2-60,47; $p < 0,001$), за счет II подгруппы (38%, скорректированное ОШ 21,76; 95% ДИ 4,77-99,16; $p < 0,001$ по сравнению с контролем; 18,87% и 38%, скорректированное ОШ 2,64; 95% ДИ 1,08-6,44; $p = 0,032$ по сравнению с I подгруппой).

Характер течения родов, послеродового периода и данные по состоянию здоровья новорожденных в изучаемых группах представлены в таблице 3.1.21.

Таблица 3.1.21.

Характер течения родов, послеродового периода, особенности состояния здоровья новорожденных

	Контрольная группа n=73	Основная группа		
		Всего n=103	I подгруппа n=53	II подгруппа n=50
<i>Срок родоразрешения, нед</i>	39,21±0,12	38,80±0,16	38,80±0,16	33,09±0,49
<i>p1</i>		0,040		

Роды через естественные родовые пути	50 (68,49%)	79 (76,70%)	36 (67,93%)	43 (86%)
<i>p1</i>				0,022
ОШ (ДИ95%)				2,83 (1,11-7,23)
<i>p2</i>				0,029
ОШ (ДИ95%)				2,90 (1,08-7,77)
1 период, часы	6,92±0,36	6,28±0,28	6,47±0,37	6,13±0,40
2 период, минуты	13,92±0,60	14,23±0,65	15,86±1,19	12,91±0,61
3 период, минуты	5,73±0,37	6,73±0,54	6,86±1,01	6,63±0,54
кесарево сечение	23(31,51%)	24(23,30%)	17(32,078%)	7(14%)
<i>p1</i>				0,022
Осложнения родов				
ДИОВ	15 (20,55%)	25 (24,27%)	13 (24,53%)	12 (24%)
Длит. безводный период	6 (8,22%)	5 (4,85%)	1 (1,89%)	4 (8%)
Обвитие пуповиной	3 (4,11%)	14 (13,59%)	7 (13,21%)	7 (14%)
<i>p1</i>		0,025		
ОШ (ДИ95%)		3,67 (1,02-13,28)		
Короткая пуповина	0 (0%)	3 (2,91%)	0 (0%)	3 (6%)
<i>p1</i>		0,026		0,008
<i>p2</i>				0,014
Меконий в околоплодных водах	7 (9,59%)	6 (5,83%)	4 (7,55%)	2 (4%)
Тазовое предлежание плода	7 (9,59%)	10 (9,71%)	4 (7,55%)	6 (12%)
Поперечное положение плода	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Клинический узкий таз 2 ст.	2 (2,74%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
Симфизит	1 (1,37%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Дискоординация родовой деятельности	2 (2,74%)	4 (3,88%)	3 (5,66%)	1 (2%)

Слабость 1 периода родов	0 (0%)	4 (3,88%)	3 (5,66%)	1 (2%)
<i>p1</i>		<i>0,010</i>		
Слабость потуг	0 (0%)	1 (0,97%)	1 (1,89%)	0 (0%)
Острая гипоксия	3 (4,11%)	2 (1,94%)	1 (1,89%)	1 (2%)
<i>вакуум-экстракция плода</i>	0 (0%)	2 (1,94%)	2 (3,77%)	0 (0%)
Дефект плаценты	2 (2,74%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
Плотное прикрепление плаценты	1 (1,37%)	5 (4,85%)	2 (3,77%)	3 (6%)
<i>ручное обследование матки</i>	3 (4,11%)	11 (10,68%)	4 (7,55%)	7 (14%)
<i>эпизиотомия</i>	21 (28,77%)	8 (7,77%)	4 (7,55%)	4 (8%)
<i>p1</i>		<i>0,000</i>		<i>0,003</i>
ОШ(ДИ95%)		<i>0,21 (0,09-0,50)</i>		<i>0,22 (0,07-0,67)</i>
<i>эпидуральная анестезия</i>	11 (15,07%)	22 (21,36%)	5 (9,43%)	17 (34%)
<i>p1</i>				<i>0,016</i>
				<i>2,90 (1,22-6,92)</i>
<i>p2</i>				<i>0,002</i>
				<i>4,95 (1,66-14,73)</i>
Послеродовое кровотечение	0 (0%)	1 (0,97%)	0 (0%)	1 (2%)
Состояние новорожденного				
Оценка по шкале Апгар				
<i>Через 1 минуту</i>	7,53±0,11	6,42±0,19	7,51±0,09	5,26±0,31
<i>p1</i>		<i>0,00</i>		
<i>Через 5 минут</i>	8,56±0,10	7,73±0,14	8,55±0,08	6,81±0,23
<i>p1</i>		<i>0,00</i>		
Оценка по шкале Даунс-Сильвермана	0±0	3,37±0,31	0±0	3,37±0,31
Рост	52,19±0,26	47,50±0,63	51,44±0,34	43,31±0,93

Вес	3382,19±49,9 9	2684,36±87,4 6	3275,77±67,1 8	2056,74±108,7 0
<i>p1</i>		0,00		
Окружность головы, см	34,74±0,20	33,14±0,44	34,50±0,32	31,46±0,65
<i>p1</i>		0,00		
Окружность груди, см	33,43±0,23	31,03±0,56	32,81±0,52	28,85±0,72
<i>p1</i>		0,00		
Пол				
Мужской	30 (41,10%)	59 (57,28%)	25 (47,17%)	34 (68%)
<i>p1</i>		0,035		0,003
ОШ (ДИ95%)		1,92 (1,05- 3,53)		3,05 (1,43- 6,48)
<i>p2</i>				0,034
ОШ (ДИ95%)				2,38 (1,07- 5,31)
Женский	43 (58,90%)	44 (42,72%)	28 (52,83%)	16 (32%)
<i>p1</i>		0,035		0,003
Наблюдение ребенка после рождения				
детское отделение	72 (98,63%)	78 (75,73%)	53 (100%)	25 (50%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
<i>p2</i>				0,000
ДРО	1 (1,37%)	21 (20,39%)	0 (0%)	21 (42%)
<i>p1</i>				0,000
<i>p2</i>				0,000
ОШ(ДИ95%)				52,11 (6,70- 405,7)
Диагноз ребенка				
Неонатальная желтуха	9 (12,33%)	31 (30,10%)	14 (26,42%)	17 (34%)
<i>p1</i>		0,004		0,005
ОШ (ДИ95%)		3,06 (1,36- 6,92)		3,66 (1,47- 9,11)
ХВУГП	17 (23,29%)	34 (33,01%)	19 (35,85%)	15 (30%)
ЗРП	4 (5,48%)	15 (14,56%)	7 (13,21%)	8 (16%)
<i>p1</i>		0,044		
асфиксия	5 (6,85%)	15 (14,56%)	10 (18,87%)	5 (10%)

РДС новорожденного	0 (0%)	6 (5,83%)	0 (0%)	6 (12%)
<i>p1</i>		0,002		0,000
<i>p2</i>				0,001
Врожденная пневмония	2 (2,74%)	17 (16,50%)	1 (1,89%)	16 (32%)
<i>p1</i>		0,001		0,000
ОШ (ДИ95%)		7,02 (1,57- 31,4)		16,71 (3,63- 76,82)
<i>p2</i>				0,000
ОШ (ДИ95%)				24,47(3,10- 193,1)
ППЦНС	17 (23,29%)	28 (27,18%)	5 (9,43%)	23 (46%)
<i>p1</i>				0,010
ОШ (ДИ95%)				2,81 (1,29- 6,103)
<i>p2</i>				0,000
ОШ (ДИ95%)				8,18 (2,79- 23,98)
Ишемические поражения ЦНС (церебральная ишемия)	18 (24,66%)	51 (49,51%)	13 (24,53%)	38 (76%)
<i>p1</i>		0,001		0,000
ОШ (ДИ95%)		2,99(1,55- 5,78)		9,68 (4,18- 22,4)
<i>p2</i>				0,000
ОШ (ДИ95%)				9,74 (3,96- 24)
<i>__ст.</i>	1,11±0,11	1,75±0,08	1,69±0,13	1,77±0,58
<i>p1</i>		0,00		
Внутрижелудочков ые кровоизлияния	1 (1,37%)	24 (23,30%)	1 (1,89%)	23 (46%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		21,87 (2,89- 165,8)		61,33 (7,89- 476,6)
<i>p2</i>				0,000
ОШ (ДИ95%)				44,3(5,67- 345,9)
ДВС-синдром	0 (0%)	2 (1,94%)	0 (0%)	2 (4%)

<i>p1</i>				0,030
<i>p2</i>				0,044
ВУИ	9 (12,33%)	33 (32,04%)	11 (20,76%)	22 (44%)
<i>p1</i>		0,002		0,000
ОШ (ДИ95%)		3,35 (1,49-17,55)		5,59 (2,29-13,66)
<i>p2</i>				0,012
ОШ (ДИ95%)				3 (1,26-7,14)
ОФК (открытые фетальные коммуникации)	4 (5,48%)	13 (12,62%)	0 (0%)	13 (26%)
<i>p1</i>				0,001
<i>p2</i>				0,000
ОШ(ДИ95%)				6,06 (1,85-19,91)
Выписка ребенка из роддома				
сутки жизни	5,38±0,14	6,38±0,32	5,36±0,20	7,58±0,62
<i>p1</i>		0,00		
<i>p2</i>				
на II этап выхаживания	3 (4,11%)	16 (15,53%)	0 (0%)	16 (32%)
<i>p1</i>		0,009		0,000
ОШ (ДИ95%)		4,29 (1,20-15,32)		
<i>p2</i>				0,000
в детскую больницу	2 (2,74%)	29 (28,16%)	10 (18,87%)	19 (38%)
<i>p1</i>		0,000		0,000
ОШ (ДИ95%)		13,91 (3,20-60,47)		21,76 (4,77-99,16)
<i>p2</i>				0,032
ОШ (ДИ95%)				2,64 (1,08-6,44)
Течение послеродового периода у женщины				
субинволюция матки	1 (1,37%)	7 (6,80%)	1 (1,89%)	6 (12%)
<i>p1</i>				0,011
ОШ(ДИ95%)				9,82 (1,14-84,27)
<i>p2</i>				0,031

p1- достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

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

Таким образом, по данным поперечного клинико-эпидемиологического исследования риск развития угрожающих преждевременных родов повышен у женщин со средним уровнем образования (в 7,95 раз); состоящих в незарегистрированном браке (в 3,69 раз); со среднемесячным доходом равным прожиточному минимуму (в 2,47 раз); курящих (в 2,84 раз), особенно при беременности (в 7,88 раз); повторнобеременных (в 3,08 раз); имеющих частые ОРЗ (в 2,99 раз) в детстве; кольпит в анамнезе (в 2,29 раз); во время настоящей беременности IgG к ЦМВ (в 7,43 раза) и ВПГ (в 25,58 раз); перенесших при настоящей беременности гестационный или обострение хронического пиелонефрита (в 4,68 раз); бессимптомную бактериурию (в 7,48 раз); кольпит во втором триместре (в 5,28 раз) и в третьем триместре (в 3,65 раз); маловодие (в 3,67 раз), в том числе в третьем триместре (в 3,08 раз); имеющие признаки ВУИ по УЗИ в третьем триместре (в 3,67 раз); гипертонус матки по данным второго ультразвукового скрининга (в 2,86 раз) и третьего УЗ-скрининга (в 24,3 раза), ЗРП (в 8,46 раз); расширение МВП (в 7,09 раз), утолщение плаценты (в 2,27 раз), обвитие пуповиной плода (в 8,03 раза). Мужской пол плода также повышает риск развития угрожающих преждевременных родов (в 1,92 раза). Угрожающие преждевременные роды повышают риск рождения детей с неонатальной желтухой (в 3,06 раз), врожденной пневмонией (в 7,02 раза), ишемическим поражением ЦНС (в 2,99 раз), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (в 21,87 раз), внутриутробной инфекцией (в 3,35 раз), что приводит к необходимости лечения новорожденных на II этапе выхаживания (в 4,29 раз), в детской больнице (в 13,91 раз).

При этом риск реализации преждевременных родов повышен у женщин со средним уровнем образования (в 3,7 раза); домохозяйек (в 3,79 раз); со среднемесячным доходом равным прожиточному минимуму (в 2,85 раз); курящих (в 6,5 раз), в том числе при беременности (в 10 раз); с частыми ОРЗ в детстве (в 3,04 раза); повторнобеременных (в 3,9 раз); состоящих в незарегистрированном браке (в 6,4 раза); страдающих кольпитом до беременности (в 2,23 раза); имеющих во время настоящей беременности IgG к

ЦМВ (в 11,5 раз) и ВПГ (в 48 раз); угрозу прерывания по втором триместре (в 11,5 раз); бессимптомную бактериурию (в 9,01 раз); кольпит (в 3,34 раза), в том числе в первом триместре (в 13 раз), гипертонус матки по данным третьего ультразвукового скрининга (в 18 раз), расширение МВП (в 4,44 раза). Мужской пол плода повышает риск преждевременных родов (в 3,05 раз). При преждевременных родах повышается риск рождения ребенка с неонатальной желтухой (в 3,66 раз), врожденной пневмонией (в 16,71 раз), перинатальными поражениями ЦНС (в 2,81 раз), в том числе ишемическими поражениями ЦНС (в 9,68 раз), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (в 61,33 раза), внутриутробной инфекцией (в 5,59 раз), открытыми фетальными коммуникациями (в 6,06 раз), что обуславливает необходимость лечения новорожденного в условиях ДРО (в 52,11 раз) и впоследствии в детской больнице (в 21,76 раз). Также при ПР повышается риск субинволюции матки в раннем послеродовом периоде (в 9,82 раза).

3.2. Факторы риска угрожающих преждевременных родов по результатам клинико-эпидемиологического исследования.

Для более тщательного выявления факторов риска угрожающих преждевременных родов было проведено сплошное продольное клинико-эпидемиологическое исследование среди женщин, взятых на диспансерный учет в ранние сроки беременности в женских консультациях г.Иваново. В ходе исследования были сформированы 2 группы пациенток: основная группа из 125 женщин с развившейся впоследствии угрозой прерывания беременности в сроке от 22 до 37 недель и группа контроля из 623 беременных женщин с отсутствием признаков УПР на протяжении всей беременности. Изучение медико-социальных особенностей беременных женщин проводили на основании добровольного информированного согласия методом анкетирования, с использованием специальной карты, включающей характеристику социально-бытовых, профессиональных, материальных факторов, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, а также

данные по течению настоящей беременности. Математические методы обработки данных включали статистический анализ, методы клинической эпидемиологии (расчет значений относительного риска – ОР, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%) с использованием системы OpenEpi (OpenSource.org). Различия относительных показателей определяли с использованием критерия Стьюдента, Фишера, хи-квадрат и считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнительный анализ социальных факторов показал, что женщины основной группы достоверно чаще, чем в контроле, отмечали наличие недостаточной площади жилья как причины семейных конфликтов – в 23,3% случаев ($p=0,03$, ОШ 4,54, ДИ 1,47-13,7), также каждая вторая пациентка с угрожающими ПР отмечала наличие недостаточно благоприятных материально-бытовых условий жизни (48%, $p=0,01$, ОШ 1,64, ДИ 1,11-2,42).

Беременные основной группы достоверно чаще отмечали воздействие на рабочем месте таких неблагоприятного физического фактора как запыленность (27,2%, $p=0,04$, ОШ 1,58, ДИ 1,008-2,45). Частое нервно-психическое напряжение на работе отмечали достоверно большее количество женщин основной группы (39,2%, $p=0,013$, ОШ 1,64, ДИ 1,10 – 2,45) по сравнению с группой контроля. Рис. 2.

При анализе факторов риска в части акушерско-гинекологического анамнеза обнаружена достоверно большая частота пренебрежения методами контрацепции в группе женщин с угрожающими ПР (68%, $p=0,04$, ОШ 1,5, ДИ 1,01 – 2,30), и как следствие этого - значительная частота медицинских аборт в анамнезе (60,7%, $p=0,001$, ОШ 2,41, ДИ 1,48 – 3,94). Также у пациенток основной группы достоверно чаще наблюдалась угроза ПР при предыдущих беременностях (15,48%, $p=0,001$, ОШ 21,62, ДИ 6,42 – 96,9).

При изучении экстрагенитальной патологии как фактора риска УПР у женщин основной группы значительно чаще имела место язвенная болезнь желудка (4,8%, $p=0,014$, ОШ 3,43, ДИ 1,11 – 9,93).



Рис.2. Социальные факторы риска угрожающих преждевременных родов.

При изучении самооценки медицинской активности установлено, что 8,8% женщин с УПР оценили ее как низкую, что достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p=0,0003$, ОШ 3,9, ДИ 1,69 – 8,76). При этом при самооценке состояния своего здоровья как «хорошее» его оценили значительно меньшее количество женщин основной группы (43,2%), по сравнению с контролем ($p=0,02$) и, соответственно, большее количество – как «удовлетворительное» (44,8%, $p=0,016$, ОШ 1,6, ДИ 1,08 – 2,37). Рис. 3.

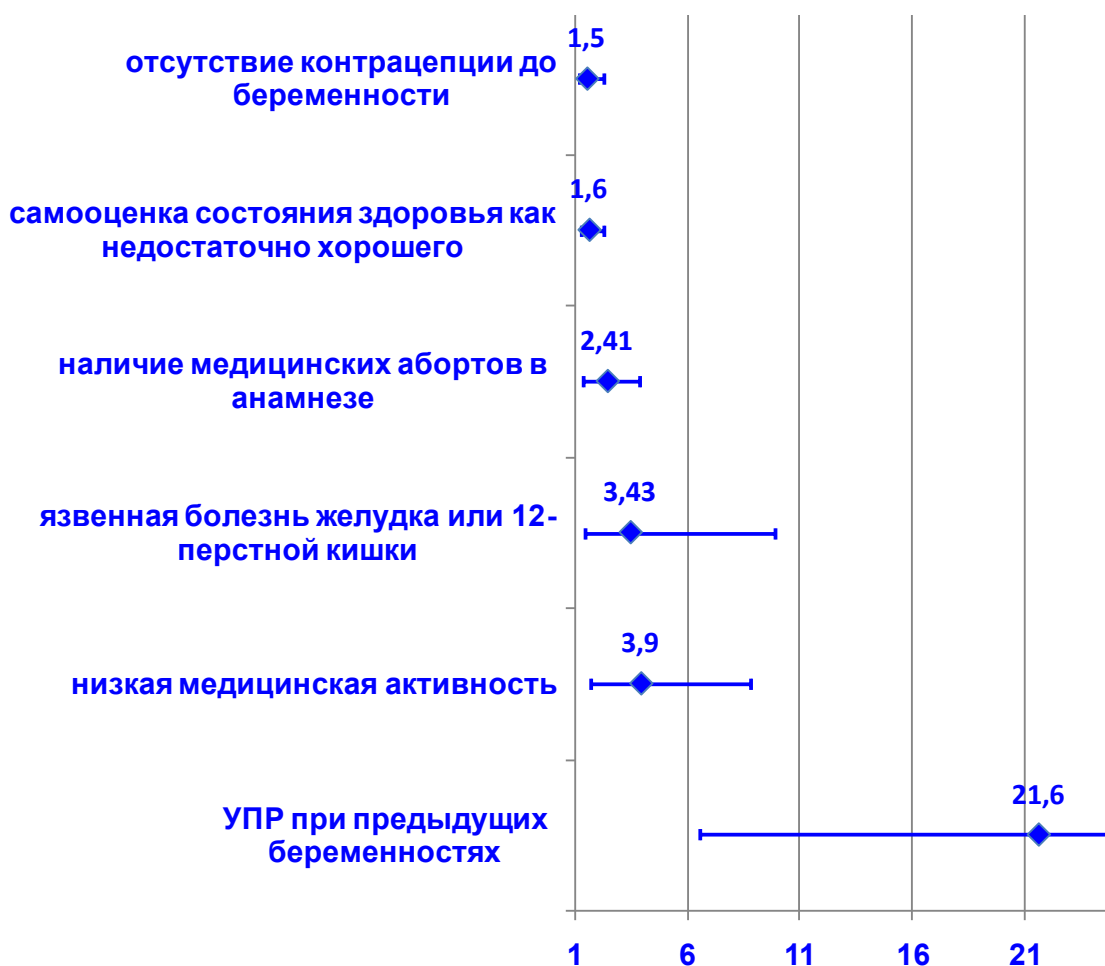


Рис.3. Клинико-анемнестические факторы риска угрожающих преждевременных родов.

При анализе факторов риска, связанных с течением настоящей беременности, было установлено, что у женщин основной группы достоверно чаще отмечались следующие осложнения: угроза прерывания беременности в сроках до 22 недель (56%, $p=0,001$, ОШ 3,64, ДИ 2,45 – 5,43), существующая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией (8%, $p=0,001$, ОШ 3,51, ДИ 1,48 – 8,04), преэклампсия (4,8%, $p=0,014$, ОШ 3,43, ДИ 1,11 – 9,93), фето-плацентарная недостаточность (37,6%, $p=0,003$, ОШ 1,81, ДИ 1,20 – 2,72), задержка внутриутробного развития плода (21,6%, $p=0,001$, ОШ 3,9, ДИ 2,27 – 6,62). Рис. 4.

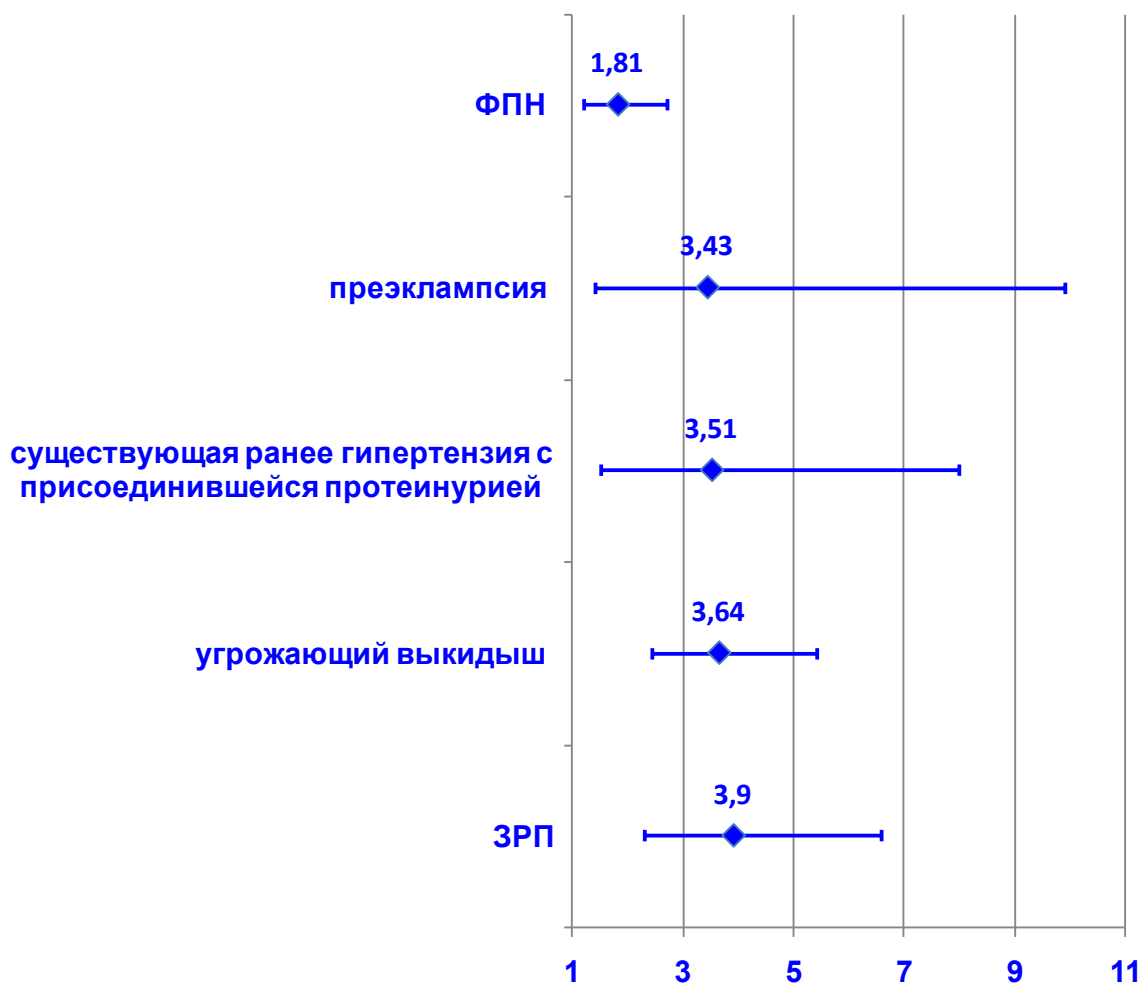


Рис. 4. Особенности течения настоящей беременности, как факторы риска угрожающих преждевременных родов.

Таблица 3.2.1.

Факторы риска угрожающих преждевременных родов по результатам клинико-эпидемиологического исследования.

Показатель	Угрожающие преждевременные роды	Группа контроля	ОШ	ДИ	Достоверность (p)
1. Социальные факторы:					
Недостаточная площадь жилья, как причина семейных конфликтов	9(23,33%) n=30	7(6,2%) n=145	4,54	1,47-13,7	0,003
Неблагоприятный профессиональный фактор (запыленность)	34(27,2%) n=125	119(19,1%) n=623	1,58	1,008-2,45	0,04

Частое психическое напряжение на работе	49(39,2%) n=125	175(28,04%) n=623	1,64	1,10-2,45	0,013
Недостаточно благоприятные материально-бытовые условия	60(48%) n=125	224(35,96%) n=623	1,64	1,11-2,42	0,01
2. Клинико-anamnestические факторы					
Самооценка состояния здоровья как хорошего	54(43,2%) n=125	360(57,78%) n=623	0,55	0,37-0,82	0,02
Самооценка состояния здоровья как удовлетворительного	56(44,8%) n=125	209(33,55%) n=623	1,6	1,08-2,37	0,016
Низкая медицинская активность	11(8,8%) n=125	15(2,41%) n=623	3,9	1,69-8,76	0,0003
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	6(4,8%) n=125	9(1,44%) n=623	3,43	1,11-9,93	0,014
Отсутствие контрацепции до беременности	85(68%) n=125	363(58,27%) n=623	1,5	1,01-2,30	0,04
УПР при предыдущей беременности	13(15,48%) n=84	3(0,83%) n=361	21,62	6,42-96,9	0,001
Наличие аборт в анамнезе	51(60,7%) n=84	141(39,1%) n=361	2,41	1,48-3,94	0,001
3. Течение настоящей беременности					
Угроза прерывания данной беременности до 22 нед.	70(56%) n=125	161(25,84%) n=623	3,64	2,45-5,43	0,001
Существующая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	10(8%) n=125	15(2,41%) n=623	3,51	1,48-8,04	0,001

Преэклампсия	6(4,8%) n=125	9(1,44%) n=623	3,43	1,11- 9,93	0,014
ФПН	47(37,60%) n=125	155(24,9%) n=623	1,81	1,20- 2,72	0,003
ЗРП	27(21,60%) n=125	41(6,58%) n=623	3,9	2,27- 6,62	0,001

Таким образом, определенные социально-бытовые, профессиональные, клинико-anamнестические особенности, а также осложнения течения настоящей беременности являются факторами риска угрожающих преждевременных родов по данным проведенного нами клинико-эпидемиологического исследования.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ПРОДУКЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГАЗОВ И ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Для уточнения патогенеза и разработки новых подходов прогнозирования при угрожающих преждевременных родах было проведено исследование особенности продукции регуляторных газов (сероводород, оксид азота) и показателей свертывания крови.

4.1 Показатели продукции регуляторных газов

Показатель продукции сероводорода у женщин с нормально протекающей беременностью составил 66,00 [56,00; 73,00] мкмоль/л (табл. 4.1, рис.5). В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был ниже и составил 54,00 [47,00; 62,00] мкмоль/л ($p=0,001$). У женщин основной группы не было выявлено отличий показателя продукции сероводорода в зависимости от исхода беременности.

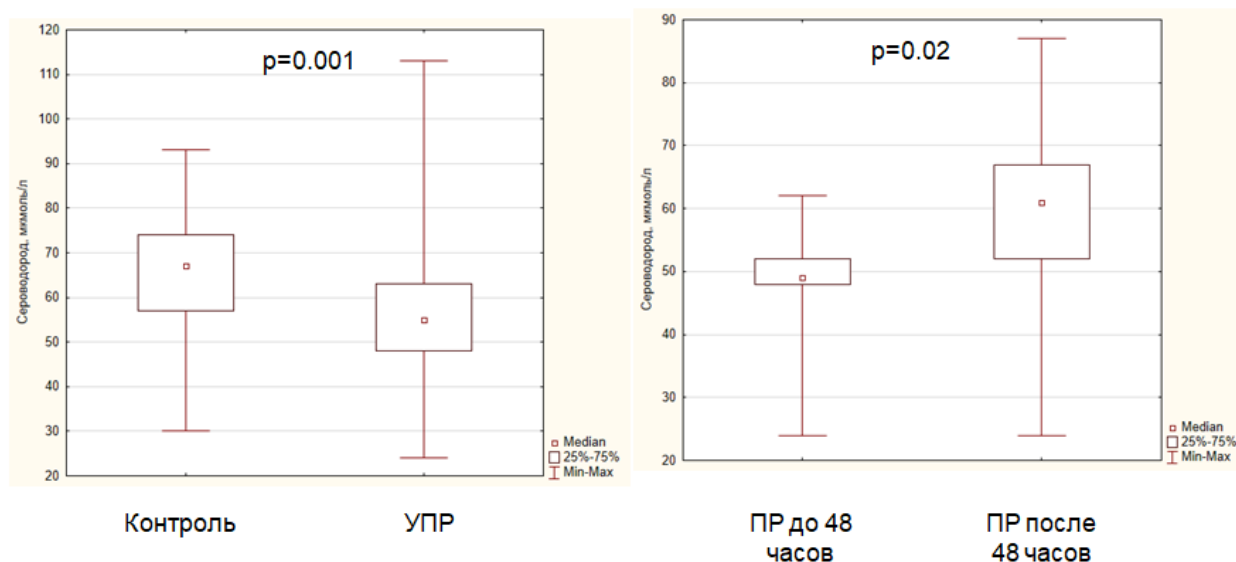


Рис.5. Изменение продукции сероводорода при угрожающих преждевременных родах

Показатель продукции оксида азота у женщин с нормально протекающей беременностью составил 55,50 [44,00; 63,00] мкмоль/л. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был выше и составил 66,00 [52,00; 81,00] мкмоль/л ($p=0,001$). Отличий показателя продукции оксида азота у женщин основной группы в зависимости от исхода беременности выявлено не было (рис.6).

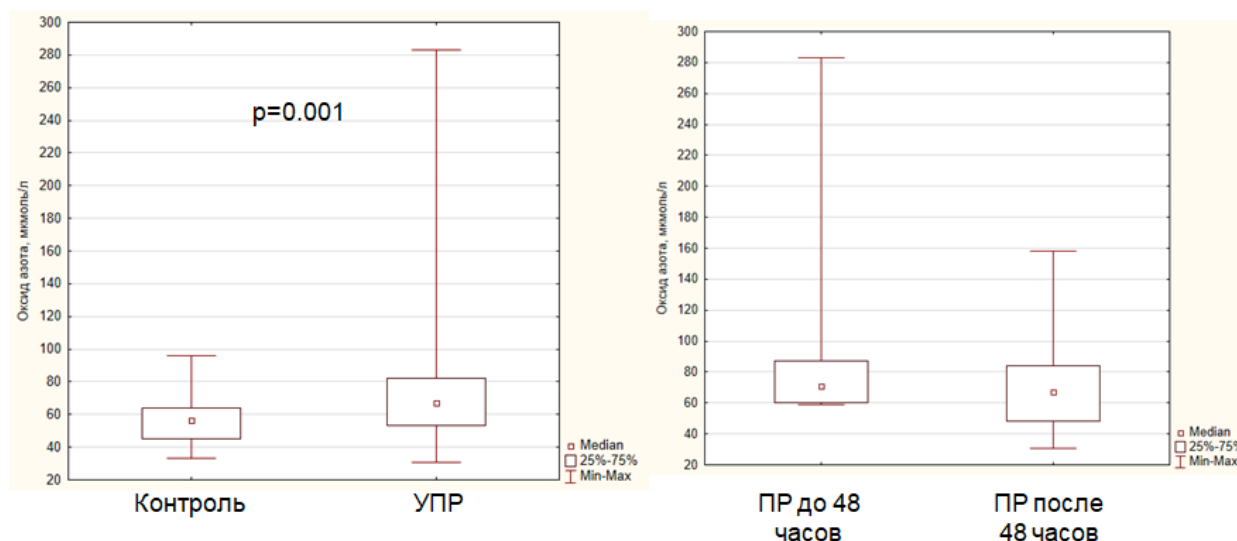


Рис.6. Изменение продукции оксида азота при угрожающих преждевременных родах

Таблица 4.1

Показатели продукции регуляторных газов у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР

Признак	Контрольная группа n = 66	Основная группа (угрожающие ПР) n = 78	Угрожающие ПР (в зависимости от исхода)	
			Своевременные роды n = 50	Преждевременные роды n = 28
Сероводород, мкмоль/л	66,00 [56,00; 73,00]	54,00 [47,00; 62,00]	55,00 [40,00; 63,00]	52,00 [47,00; 61,00]
p		0,001		
Оксид азота, мкмоль/л	55,50 [44,00; 63,00]	66,00 [52,00; 81,00]	61,50 [52,00; 78,00]	68,00 [58,00; 83,00]
p		0,001		

Комментарий: p - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

Показатели продукции сероводорода и оксида азота у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от срока гестации не имели отличий (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Показатели продукции регуляторных газов у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР в разные сроки гестации

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР n = 50	Угрожающие ПР с исходом в ПР в 22- 32 нед n = 9	Угрожающие ПР с исходом в ПР в 33-36 нед n = 19
Сероводород, мкмоль/л	55,00 [40,00; 63,00]	50,00 [34,00; 54,00]	52,50 [48,50; 65,50]
Оксид азота, мкмоль/л	61,50 [52,00; 78,00]	63,50 [58,00; 86,00]	68,00 [49,00; 83,00]

Показатель продукции сероводорода у женщин с угрожающими преждевременными родами, завершившимися своевременно, составил 55,00 [40,00; 63,00] мкмоль/л (табл. 4.3).

Таблица 4.3

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

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР n = 50	Угрожающие ПР с исходом в ПР до 48ч. от начала лечения n = 9	Угрожающие ПР с исходом в ПР по истечении 48 ч. от начала лечения n = 19
Сероводород, мкмоль/л	55,00 [40,00; 63,00]	48,00 [47,00; 51,00]	58,50 [50,00; 66,00]
p			0,02
Оксид азота, мкмоль/л	61,50 [52,00; 78,00]	70,00 [59,00; 86,00]	66,00 [47,00; 83,00]

Комментарий: p - достоверные отличия в сравнении с подгруппой угрожающих ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения

У беременных с угрожающими преждевременными родами и исходом в преждевременные роды до 2 суток от начала лечения данный показатель составил 48,00 [47,00; 51,00] мкмоль/л. У беременных с угрожающими преждевременными родами и исходом в преждевременные роды после 2 суток от начала лечения данный показатель составил 58,50 [50,00; 66,00] мкмоль/л (рис.5) и был выше по сравнению с женщинами с угрожающими преждевременными родами, которые завершились своевременно ($p=0,02$).

Показатель продукции оксида азота у женщин с угрожающими преждевременными родами, родившими своевременно, составил 61,50 [52,00; 78,00] мкмоль/л. В группах женщин с преждевременными родами до и после 48ч. от начала лечения данный показатель не имел отличий.

4.2 Показатели гемостаза

У женщин контрольной и основной групп показатели времени свертывания крови, протромбиновый индекс, антитромбин, протеин С не отличались и были в пределах нормальных значений (табл. 4.4).

У женщин с нормально протекающей беременностью АЧТВ (рис.7) составило 35,80 [34,50; 37,00] с. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был ниже и составил 34,60 [32,60; 36,00] с ($p=0,001$). У женщин основной группы не было выявлено отличий АЧТВ в зависимости от исхода беременности.

У женщин с нормально протекающей беременностью тромбиновое время составило 15,65 [15,15; 16,00] с. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был ниже и составил 15,25 [14,80; 15,80] с ($p=0,016$). У женщин основной группы не было выявлено отличий АЧТВ в зависимости от исхода беременности.

У женщин контрольной группы фибриноген плазмы составил 4,50 [4,03; 4,90] г/л, у женщин основной группы 4,65 [3,86; 5,16] г/л. У беременных с угрожающими преждевременными родами и исходом в преждевременные роды фибриноген плазмы составил 4,30 [3,45; 5,29] г/л, что было ниже по

сравнению с женщинами с угрожающими преждевременными родами, родившими своевременно ($p=0,009$).

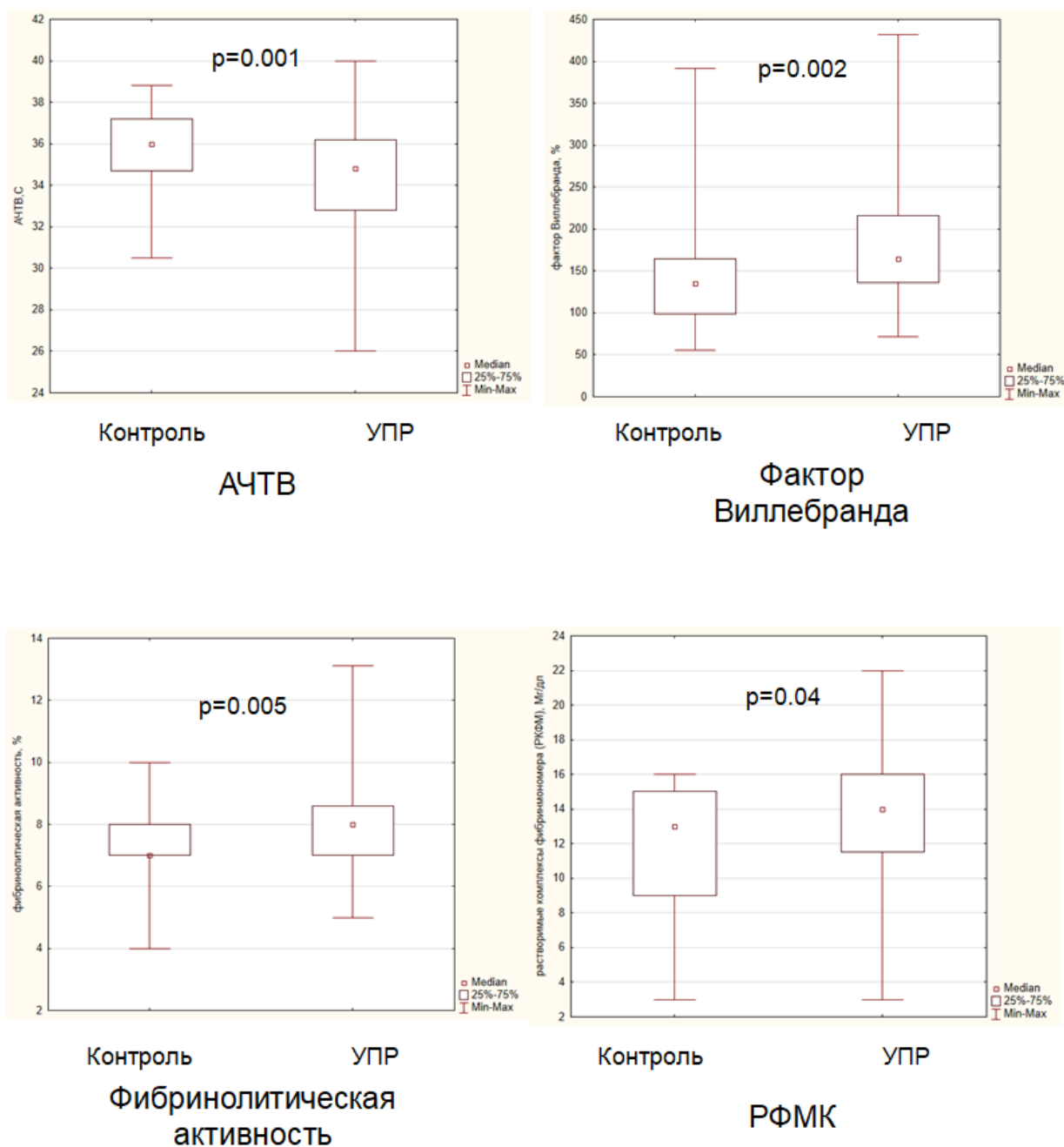


Рис.7. Изменение показателей гемостаза при угрожающих преждевременных родах

У женщин с нормально протекающей беременностью фибринолитическая активность составила 7,00 [7,00; 8,00] %. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был выше и составил 8,00

[7,00; 8,50] % ($p=0,005$). У женщин основной группы не было выявлено отличий фибринолитической активности в зависимости от исхода беременности.

У женщин с нормально протекающей беременностью фактор Виллебранда (рис.7) составил 134,0 [98,00; 163,0] %. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был выше и составил 163,00 [135,00; 215,00] % ($p=0,002$). У женщин основной группы не было выявлено отличий фактора Виллебранда в зависимости от исхода беременности.

У женщин контрольной группы резистентность фактора V к протеину C (НО) составила 1,01 [0,87; 1,09], у женщин основной группы 1,01 [0,82; 1,20]. У беременных с угрожающими преждевременными родами и исходом в преждевременные роды резистентность фактора V к протеину C (НО) составила 0,91 [0,80; 1,03], что было ниже по сравнению с женщинами с угрожающими преждевременными родами, родившими своевременно ($p=0,005$).

У женщин с нормально протекающей беременностью растворимые комплексы фибринмономера составили 12,00 [8,00; 14,00] мг/дл. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был выше и составил 13,00 [10,50; 15,00] мг/дл ($p=0,04$). У женщин основной группы не было выявлено отличий содержания растворимых комплексов фибринмономера в зависимости от исхода беременности.

У женщин контрольной группы содержание Д-димера составило 0,74 [0,58; 0,97] мкг/дл, у женщин основной группы 0,89 [0,60; 1,41] мкг/мл. У беременных с угрожающими преждевременными родами и исходом в преждевременные роды содержание Д-димера составило 0,81 [0,53; 1,01] мкг/мл, что было ниже по сравнению с женщинами с угрожающими преждевременными родами, родившими своевременно ($p=0,04$).

Показатели коагулограммы у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР

Признак	Контрольная группа n = 66	Основная группа (угрожающие ПР) n = 78	Угрожающие ПР (в зависимости от исхода)	
			Своевременные роды n = 50	Преждевременные роды n = 28
Время свертывания крови (венозной), мин	7,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 7,00]	7,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 7,00]
АЧТВ, с	35,80 [34,50; 37,00]	34,60 [32,60; 36,00]	34,00 [31,80; 35,80]	34,80 [32,80; 36,20]
p1		0,001		
Протромбиновый индекс, %	100,0 [98,00; 100,0]	100,00 [94,00; 100,00]	100,00 [96,00; 100,00]	100,00 [93,30; 100,00]
Тромбиновое время, с	15,65 [15,15; 16,00]	15,25 [14,80; 15,80]	15,30 [14,80; 15,80]	15,20 [14,80; 15,90]
p1		0,016		
Фибриноген плазмы, г/л	4,50 [4,03; 4,90]	4,65 [3,86; 5,16]	4,73 [4,10; 5,15]	4,30 [3,45; 5,29]
p2				0,009
Фибринолитическая активность, %	7,00 [7,00; 8,00]	8,00 [7,00; 8,50]	8,00 [7,00; 8,60]	8,00 [7,00; 9,00]
p1		0,005		
Фактор Виллебранда, %	134,0 [98,00; 163,0]	163,00 [135,00; 215,00]	156,00 [138,00; 215,00]	166,00 [126,00; 224,00]
p1		0,002		
Антитромбин, %	105,0 [92,00; 112,0]	101,00 [90,00; 113,00]	101,00 [90,00; 115,00]	100,00 [91,00; 113,50]
Протеин С, %	114,0 [102,00; 127,0]	113,00 [96,00; 127,00]	114,50 [93,00; 127,00]	110,50 [98,50; 121,00]
Резистентность фактора V к протеину С (НО)	1,01 [0,87; 1,09]	1,01 [0,82; 1,20]	1,09 [0,95; 1,24]	0,91 [0,80; 1,03]
p2				0,005
Растворимые комплексы фибриномономера (РКФМ), мг/дл	12,00 [8,00; 14,00]	13,00 [10,50; 15,00]	13,00 [10,00; 15,00]	13,00 [13,00; 15,00]
p1		0,04		

Д-димер, мкг/мл	0,74 [0,58; 0,97]	0,89 [0,60; 1,41]	1,13 [0,70; 1,52]	0,81 [0,53; 1,01]
p2				0,04

Комментарий:

p1 - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой;

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

Вязко-эластические свойства крови при ее свертывании в исследуемых группах женщин оценивали методом тромбозластографии. Анализ тромбозластограммы показал снижение показателя 30-минутного лизиса (LY30) у женщин основной группы по сравнению со значением LY30 у женщин с нормально протекающей беременностью. У женщин с нормально протекающей беременностью LY30 составил 0,55 [0,00; 2,45] %. В группе женщин с угрожающими преждевременными родами данный показатель был ниже и составил 0,05 [0,00; 1,35] % (p=0,04). Отличий показателей тромбозластограммы у женщин основной группы в зависимости от исхода беременности выявлено не было (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Показатели тромбозластограммы у женщин с нормально протекающей беременностью и угрожающими ПР

Признак	Контрольная группа n = 55	Основная группа (угрожающие ПР) n = 55	Угрожающие ПР (в зависимости от исхода)	
			Своевременные роды n = 31	Преждевременные роды n = 24
R, min	9,70 [7,25; 13,15]	8,15 [6,85; 11,75]	7,80 [6,85; 9,45]	10,55 [6,85; 11,95]
K, min	2,45 [1,75; 4,15]	2,05 [1,65; 4,55]	2,00 [1,55; 3,45]	2,35 [1,75; 5,15]
Angle, deg	55,50 [42,60; 65,00]	58,00 [43,90; 65,50]	59,35 [47,10; 65,50]	57,50 [37,30; 63,90]
MA, mm	62,25 [52,85; 67,15]	63,25 [53,35; 68,25]	63,70 [58,15; 67,95]	61,45 [53,05; 68,25]
TMA, min	30,15 [25,05; 37,85]	29,55 [24,45; 37,95]	28,10 [24,35; 35,35]	31,85 [25,05; 41,85]
G, d/sc	8,20 [5,50; 10,10]	8,60 [5,60; 10,70]	8,90 [7,30; 10,50]	7,90 [5,60; 10,70]
E, d/sc	165,00	173,00	179,55	159,40

	[112,3; 204,8]	[114,70; 214,90]	[148,20; 212,40]	[113,00; 214,90]
CI	1,60 [0,15; 2,25]	1,95 [0,15; 2,65]	2,10 [0,55; 2,55]	1,85 [-0,25; 2,65]
LY30, %	0,55 [0,00; 2,45]	0,05 [0,00; 1,35]	0,15 [0,00; 1,45]	0,00 [0,00; 0,25]
p		0,04		

Комментарий: p - достоверные отличия в сравнении с контрольной группой

У женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших в срок, время свертывания крови составило 7,00[6,00; 7,00] минут (табл. 4.6). У пациенток с угрожающими родами, родивших преждевременно в срок 33-36 недель время свертывания крови составило 6,00[5,00; 7,00] минут и было ниже по сравнению с женщинами, родившими в 22-32 недели гестации (p=0,04).

Содержание фибриногена в плазме у женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших в срок, составило 4,73 [4,10; 5,15] г/л, а у женщин с угрожающими преждевременными родами, родившими в 22-32 недели, - 4,77 [3,99; 5,69] г/л. У пациенток с угрожающими преждевременными родами, родивших преждевременно в срок 33-36 недель, содержание фибриногена плазмы составило 3,95 [3,42; 4,99] г/л и было ниже по сравнению с женщинами, родившими в срок (p=0,01).

Резистентность фактора V к протеину С у женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших в срок, составила 1,09 [0,95; 1,24] НО, а у женщин с угрожающими преждевременными родами, родившими в 22-32 недели, - 1,03 [0,82; 1,22] НО. У пациенток с угрожающими преждевременными родами, родивших преждевременно в срок 33-36 недель, резистентность фактора V к протеину С составила 0,90 [0,72; 1,02] НО и была ниже по сравнению с женщинами, родившими в срок (p=0,01).

У женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших в срок, уровень Д-димера составил 1,13 [0,70; 1,52] мкг/мл. У пациенток с угрожающими преждевременными родами, родивших преждевременно в срок 33-36 недель, содержание Д-димера составило 0,80 [0,52; 0,92] мкг/мл и было ниже по сравнению с женщинами с угрожающими преждевременными родами, родившими в 22-32 недели (p=0,01).

Показатели АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибринолитическая активность, фактор Виллебранда, антитромбин, протеин С, растворимые комплексы фибринмономера не отличались в подгруппах обследованных женщин.

Таблица 4.6

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

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР n = 50	Угрожающие ПР с исходом в ПР в 22-32 нед n = 9	Угрожающие ПР с исходом в ПР в 33-36 нед n = 19
Время свертывания крови(венозной), мин	7,00 [6,00; 7,00]	7,00 [6,00; 8,00]	6,00 [5,00; 7,00]
p2			0,04
АЧТВ, с	34,00 [31,80; 35,80]	39,95 [31,30; 36,00]	34,90 [33,40; 36,20]
Протромбиновый индекс, %	100,00 [96,00; 100,00]	101,00 [91,65; 124,50]	100,00 [93,30; 100,00]
Тромбиновое время, с	15,30 [14,80; 15,80]	15,15 [14,30; 15,85]	15,20 [14,80; 15,90]
Фибриноген плазмы, г/л	4,73 [4,10; 5,15]	4,77 [3,99; 5,69]	3,95 [3,42; 4,99]
p1			0,01
Фибринолитическая активность, %	8,00 [7,00; 8,50]	8,00 [7,00; 8,05]	8,00 [7,00; 9,00]
Фактор Виллебранда, %	156,00 [138,00; 215,00]	160,00 [141,00; 166,00]	170,50 [126,00; 254,00]
Антитромбин, %	101,00 [90,00; 115,00]	96,00 [86,00; 108,00]	101,00 [91,00; 113,00]
Протеин С, %	114,50 [93,00; 127,00]	111,00 [103,00; 118,00]	110,00 [93,00; 122,00]
Резистентность фактора V к протейну С (НО)	1,09 [0,95; 1,24]	1,03 [0,82; 1,22]	0,90 [0,72; 1,02]
p1			0,01
Растворимые комплексы фибриномономера (РКФМ), мг/дл	13,00 [10,00; 15,00]	13,00 [3,00; 13,00]	13,00 [13,00; 15,00]
Д-димер, мкг/мл	1,13 [0,70; 1,52]	1,35 [0,69; 2,00]	0,80 [0,52; 0,92]
P2			0,01

Комментарий: 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 22-32 нед.

Показатели тромбоэластограммы у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от срока гестации не имели отличий (табл. 4.7).

Таблица 4.7

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

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР n = 31	Угрожающие ПР с исходом в ПР в 22- 32 нед n = 37	Угрожающие ПР с исходом в ПР в 33-36 нед n = 18
R, min	7,80 [6,85; 9,45]	7,25 [6,75; 12,05]	10,65 [6,85; 11,95]
K, min	2,00 [1,55; 3,45]	1,75 [1,55; 5,5]	2,40 [1,85; 5,15]
Angle, deg	59,35 [47,10; 65,50]	67,80 [37,30; 68,10]	57,20 [36,40; 63,70]
МА, mm	63,70 [58,15; 67,95]	53,05 [51,75; 70,05]	61,45 [53,05; 68,25]
ТМА, min	28,10 [24,35; 35,35]	28,95 [18,85; 43,15]	33,25 [25,05; 41,85]
G, d/sc	8,90 [7,30; 10,50]	5,60 [5,30; 11,60]	7,90 [5,60; 10,70]
E, d/sc	179,55 [148,20; 212,40]	113,10 [107,20; 234,20]	159,40 [113,00; 214,90]
Cl	2,10 [0,55; 2,55]	0,45 [-0,25; 3,15]	1,90 [-0,55; 2,65]
LY30, %	0,15 [0,00; 1,45]	0,25 [0,00; 3,05]	0,00 [0,00; 0,25]

У женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших по истечении 2 суток от начала лечения, время свертывания крови составило 6,00 [5,00; 7,00] минут и было меньше по сравнению как с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших своевременно ($p=0,02$), так и с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших до 2 суток от начала лечения ($p=0,01$) (табл. 4.8).

У женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших по истечении 2 суток от начала лечения, АЧТВ (рис.8) составило 35,75 [33,50; 36,45] с и было выше по сравнению с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших своевременно ($p=0,04$).

Содержание фибриногена (рис.8) в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших по истечении 2 суток от начала лечения, составило 3,92 [3,38; 4,84] г/л и было меньше по сравнению как с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших своевременно ($p=0,002$), так и с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших до 2 суток от начала лечения ($p=0,01$).

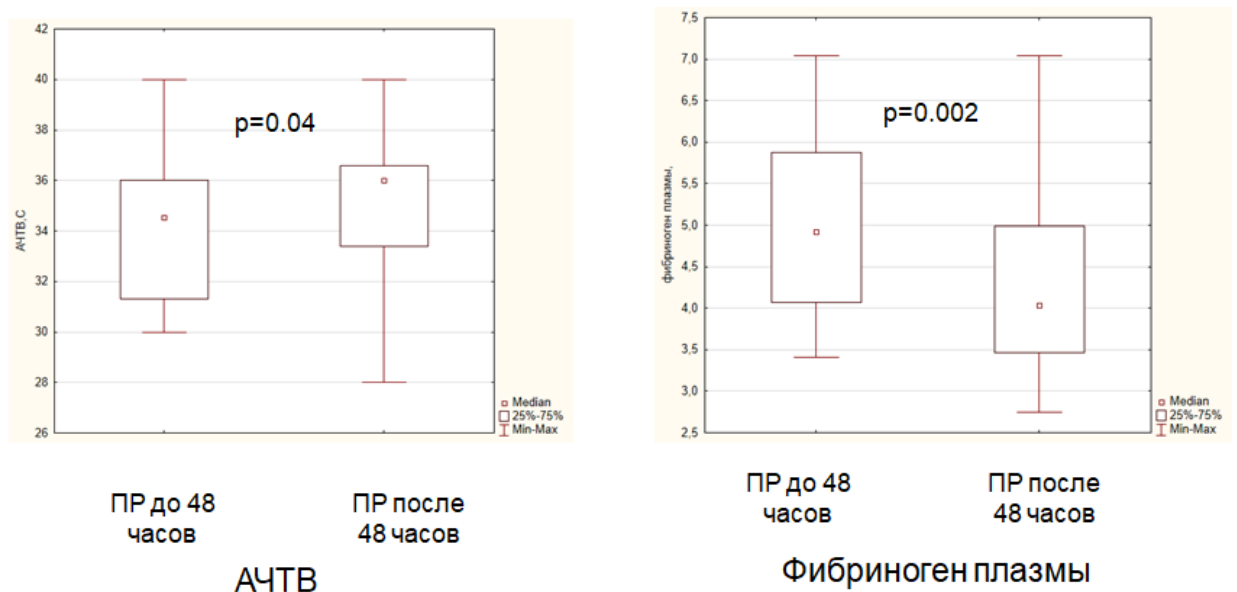


Рис.8. Изменение показателей гемостаза при угрожающих преждевременных родах в зависимости от длительности терапии

У женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших по истечении 2 суток от начала лечения, резистентность фактора V к протеину С составила 0,89 [0,80; 1,00] НО и была ниже по сравнению с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших своевременно ($p=0,003$).

У женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших по истечении 2 суток от начала лечения, уровень Д-димера составил 0,80 [0,52; 0,95] мкг/мл и был ниже по сравнению с подгруппой женщин с угрожающими преждевременными родами, родивших своевременно ($p=0,01$).

Показатели протромбинового индекса, тромбиновое время, фибринолитическая активность, фактор Виллебранда, антитромбин, протеин С, растворимые комплексы фибринмономера не отличались в подгруппах обследованных женщин.

Таблица 4.8

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

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР n = 50	Угрожающие ПР с исходом в ПР до 48ч. от начала лечения n = 9	Угрожающие ПР с исходом в ПР по истечении 48ч. от начала лечения n = 19
Время свертывания крови(венозной), мин	7,00 [6,00; 7,00]	7,00 [6,00; 8,00]	6,00 [5,00; 7,00]
p1			0,02
p2			0,01
АЧТВ, с	34,00 [31,80; 35,80]	34,20 [31,10; 35,80]	35,75 [33,50; 36,45]
p1			0,04
Протромбиновый индекс, %	100,00 [96,00; 100,00]	100,00 [93,30; 123,00]	100,00 [93,15; 100,00]
Тромбиновое время, с	15,30 [14,80; 15,80]	15,20 [14,70; 15,80]	15,25 [14,80; 15,90]
Фибриноген плазмы, г/л	4,73 [4,10; 5,15]	4,85 [3,97; 5,78]	3,92 [3,38; 4,84]
p1			0,002
p2			0,01
Фибринолитическая активность, %	8,00 [7,00; 8,50]	8,00 [7,00; 8,60]	8,00 [7,00; 9,00]
Фактор Виллебранда, %	156,00 [138,00; 215,00]	210,50 [153,50; 304,50]	160,00 [126,00; 204,00]
Антитромбин, %	101,00 [90,00; 115,00]	96,00 [87,00; 112,00]	101,00 [91,00; 111,00]
Протеин С, %	114,50 [93,00; 127,00]	118,00 [99,00; 134,00]	109,00 [98,00; 119,00]
Резистентность фактора V к протеину С (НО)	1,09 [0,95; 1,24]	1,02 [0,82; 1,16]	0,89 [0,80; 1,00]
p1			0,003
Растворимые комплексы фибринмономера (РКФМ), мг/дл	13,00 [10,00; 15,00]	13,00 [13,00; 15,00]	13,00 [13,00; 15,00]

Д-димер, мкг/мл	1,13 [0,70; 1,52]	0,89 [0,69; 1,48]	0,80 [0,52; 0,95]
p1			0,01

Комментарий:

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 2 суток от начала лечения

Выполнение тромбоэластографии женщинам с угрожающими ПР 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. 4.9). Максимальная амплитуда МА у беременных с угрожающими ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения составила 69,15 [61,45; 73,65] mm. У беременных с угрожающими преждевременными родами с исходом в ПР после 2 суток от начала лечения показатель МА составил 54,75 [52,05; 64,05] mm и был ниже по сравнению с беременными с угрожающими ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения ($p=0,047$). Показатели тромбоэластограммы G и E у женщин с угрожающими преждевременными родами, завершившимися своевременно, составили 8,90 [7,30; 10,50] d/sc и 179,55 [148,20; 212,40] d/sc; у беременных с угрожающими ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения равнялись 11,15 [7,90; 13,90] d/sc и 224,55 [159,40; 280,10] d/sc соответственно. Данные показатели были снижены у беременных с угрожающими ПР с исходом в ПР после 2 суток от начала лечения и равнялись 6,00 [5,30; 8,80] d/sc и 121,20 [108,50; 178,50] d/sc по сравнению с беременными с угрожающими ПР, завершившимися своевременно, и с беременными с угрожающими ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения ($p<0,05$).

Показатель CI, характеризующий коагуляционный потенциал крови, у беременных с угрожающими ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения составил 3,00 [2,65; 3,55]. У беременных с угрожающими преждевременными родами с исходом в ПР после 2 суток от начала лечения коагуляционный

индекс CI составил 1,25 [-0,55; 2,05] и был ниже по сравнению с беременными с угрожающими ПР с исходом в ПР до 2 суток от начала лечения ($p=0,01$).

Таблица 4.9

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

Признак	Угрожающие ПР с исходом в СР n = 31	Угрожающие ПР с исходом в ПР до 48 ч. начала лечения n = 6	Угрожающие ПР с исходом в ПР по истечении 48 ч. от начала лечения n = 18
R, min	7,80 [6,85; 9,45]	7,35 [7,05; 11,15]	10,75 [6,75; 13,75]
K, min	2,00 [1,55; 3,45]	1,80 [1,55; 2,15]	2,65 [1,85; 5,95]
Angle, deg	59,35 [47,10; 65,50]	65,60 [61,60; 68,70]	54,60 [33,00; 63,70]
MA, mm	63,70 [58,15; 67,95]	69,15 [61,45; 73,65]	54,75 [52,05; 64,05]
p2			0,047
TMA, min	28,10 [24,35; 35,35]	29,25 [25,05; 37,05]	34,65 [24,75; 47,05]
G, d/sc	8,90 [7,30; 10,50]	11,15 [7,90; 13,90]	6,00 [5,30; 8,80]
p1			0,045
p2			0,04
E, d/sc	179,55 [148,20; 212,40]	224,55 [159,40; 280,10]	121,20 [108,50; 178,50]
p1			0,04
p2			0,048
CI	2,10 [0,55; 2,55]	3,00 [2,65; 3,55]	1,25 [-0,55; 2,05]
p2			0,01
LY30, %	0,15 [0,00; 1,45]	0,10 [0,00; 0,75]	0,00 [0,00; 0,25]

Комментарий:

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 2 суток от начала лечения

4.3 Прогностическое значение показателей свертывания крови при угрожающих преждевременных родах

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).

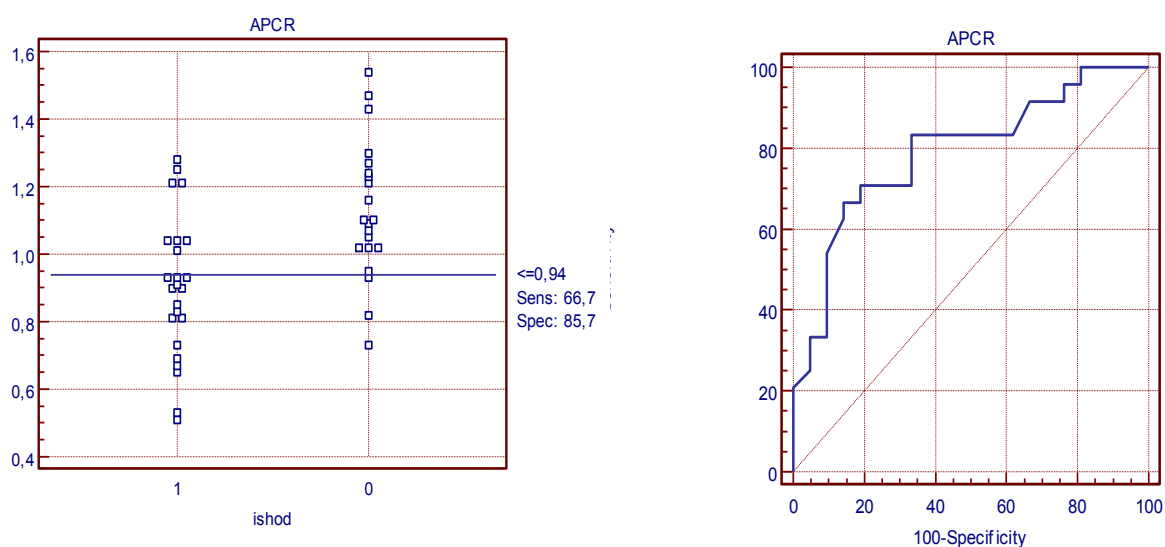


Рис.9. Результаты ROC-анализа показателя резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC) у беременных с симптомами угрожающих преждевременных родов в сроке 24-34 недель гестации (исход: 1 – преждевременные роды, 0 – своевременные роды)

На основании этого разработан способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах.

Способ осуществляется следующим образом. В пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия (в соотношении 1: 9 соответственно), вносят 9 мл крови из локтевой вены беременной женщины. Затем пробирку с кровью центрифугируют в течение 10 минут при скорости вращения 1500 об/мин.

Полученную плазму переносят в чистую пробирку и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 минут для получения бедной тромбоцитами плазмы. Далее в полученной плазме проводят определение показателя резистентности фактора Va к активированному протеину С с помощью набора фирмы «Технология стандарт» (Россия). Значение показателя резистентности выражается в абсолютных единицах. При значении показателя равном 0,94 или менее прогнозируют преждевременные роды.

Указанным способом обследована группа из 45 беременных женщин с клиническими симптомами угрожающих преждевременных родов в сроки 24-34 недели гестации. У 19 из обследованных женщин показатель резистентности FVa к APC составил 0,94 или ниже, что соответствовало исходу беременности в виде преждевременных родов. При этом ложно-положительный результат получен в 3 случаях из 19. У 26 женщин при показателе резистентности FVa к APC выше 0,94 прогнозировались своевременные роды. Однако, у 8 женщин беременность закончилась преждевременными родами.

Преимущества разработанного способа:

1. Высокая точность - 75,6 %, чувствительность – 66,7 % и специфичность – 85,7 %.
2. Хорошая воспроизводимость метода.
3. Простота в интерпретации результатов обследования.
4. Способ дает возможность прогнозировать исход беременности при угрожающих преждевременных родах в широком диапазоне сроков гестации (24-34 недели) до начала сохраняющей терапии.
5. Возможность использования метода как скринингового прогностического теста в женских консультациях и акушерских стационарах.

Получен патент на изобретение № 2630573 (Российская Федерация, МПК G01 N 33/86, G01 N 33/48. Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах / Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Попова И.Г.,

Кузьменко Г.Н.; заявитель и патентообладатель Ивановский науч. - исслед. ин-т материнства и детства. - № 2016101942; заявл. 21.01.2016; опубл. 11.09.2017. Бюл. № 26. Электрон. опт. диск (CD-ROM)).

ГЛАВА 5. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ГЕНОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Частота встречаемости аллеля *F2 20210A* в популяции Ивановской области согласно результатам настоящего исследования у женщин с физиологической беременностью и своевременными родами составила 1,37; у женщин с угрожающими родами – 1,46; у пациенток основной группы, родивших своевременно – 1,89; у пациенток основной группы, родивших преждевременно – 1,00. 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, 1-ой и 2-ой подгрупп было выявлено соответственно в 2,74; 2,91; 3,77 и 2,00% случаев.

Лейденовская мутация (*F5 1691A*) в гетерозиготном состоянии была диагностирована у четырех женщин контроля (5,48%) и двух пациенток с угрожающими преждевременными родами (1,94%), причем, обе пациентки по исходам беременности вошли в 1-ую подгруппу, то есть родили своевременно. Из пятидесяти женщин основной группы, родивших преждевременно, ни одна не являлась носительницей мутации Лейдена.

Частота встречаемости аллеля 10976A гена проконвертина у женщин контрольной группы составила 9,72%, у пациенток основной группы – 12,25%. Максимальная частота полиморфного варианта *F7 10976A* была отмечена у пациенток 1-ой подгруппы (15,38%), однако статистически достоверной разницы в сравнении с контролем не отмечалось. Гетерозиготное носительство аллеля *F7 10976A* у женщин контрольной и основной групп имело место в сходном проценте случаев: в 13,89 и 14,71% соответственно. Из пятидесяти пациенток с преждевременными родами (2-ая подгруппа) гетерозиготами по полиморфизму *F7 G10976A* являлись пять обследованных (10,0%); из пятидесяти двух пациенток 1-ой подгруппы генотип *F7 10976 G/A*

был выявлен у десяти обследованных (19,23%). Гомозиготное носительство аллеля *F7 10976A* у женщин с угрожающими преждевременными родами наблюдалось в два раза чаще, чем у женщин контрольной группы (соответственно в 4,9 и 2,78%), однако разница не достигала уровня статистической значимости.

Согласно результатам настоящего исследования у женщин контрольной и основной групп частота встречаемости аллеля *F13A1 G* (рис.10) была 61,64 и 74,76% соответственно ($p=0,015$, $OR=1,84$ (1,17-2,91)); частота встречаемости аллеля *F13A1 T* – 38,36 и 25,24% соответственно ($p=0,015$, $OR=0,54$ (0,34-0,86)). У пациенток 2-ой подгруппы по сравнению с контрольной группой присутствие в генотипе аллеля *F13A1 T* отмечалось достоверно реже (в 23,0 и 38,36% соответственно, $OR=0,48$ (0,27-0,85)).

Распределение генотипов в гене *F13A1* было следующим: гомозиготный генотип по аллелю «дикого» типа у женщин с угрожающими преждевременными родами отмечался достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы (55,34 и 42,47% соответственно, $p=0,093$, $OR=1,68$ (0,92-3,08)); частота встречаемости гетерозиготного генотипа *F13A1 G/T* в основной и контрольной группах была одинаковой (38,83 и 38,36% соответственно); генотип *F13A1 T/T* у пациенток с угрожающими преждевременными родами выявлялся с частотой достоверно меньшей, чем у женщин контрольной группы (5,83 и 19,18%, $p=0,007$, $OR=0,26$ (0,09-0,72)). Статистически значимая разница в частотах встречаемости гомозиготного генотипа по аллелю *T* в гене фактора XIII (*F13A1*) имела место у пациенток обеих подгрупп по сравнению с контролем (в 1-ой подгруппе и контроле – 5,66 и 19,18%, $p=0,020$, $OR=0,25$ (0,07-0,93); во 2-ой подгруппе и контроле – 6,00 и 19,18% соответственно, $p=0,027$, $OR=0,27$ (0,07-0,99)).

Частота встречаемости аллеля -455A в гене фибриногена у пациенток с угрожающими преждевременными родами превышала таковую у женщин контрольной группы (31,45 и 28,43% соответственно), но разница не достигала уровня статистической значимости. Гетерозиготное носительство данного

аллеля с повышенной транскрипционной активностью в основной группе также превалировало над показателями контроля (43,55 и 33,33% соответственно); максимальная частота встречаемости гетерозиготного генотипа *FGB* -455G/A отмечалась у пациенток основной группы, родивших преждевременно, - 50,0% обследованных женщин 2-ой подгруппы являлись гетерозиготами. Гомозиготный генотип *FGB* -455A/A у женщин основной и контрольной групп и обеих подгрупп отмечался в сходном проценте случаев (9,68; 11,76; 11,11 и 7,69% соответственно).

Исследование частот встречаемости аллелей в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (Plasminogen Activator Inhibitor-1, *PAI-1*, серпин-1) показало, что аллель *PAI-1* -675 5G (рис.10) у женщин с физиологическим течением беременности и своевременными родами выявляется чаще, чем у пациенток с угрожающими преждевременными родами (45,71 и 38,12% соответственно), однако разница статистически недостоверна. Аллель *PAI-1* -675 4G у женщин контрольной, основной групп и обеих подгрупп выявлялся в 54,29; 61,88; 64,42 и 59,18% случаев соответственно. Генотип *PAI-1* -675 5G/5G у женщин с физиологическим течением беременности отмечался достоверно чаще, чем у пациенток с угрожающими преждевременными родами (в 28,57 и 14,85% случаев соответственно, $p=0,032$, $OR=0,44$ (0,21-0,93)), что свидетельствует о факте достоверного накопления у обследованных основной группы неблагоприятного аллеля с повышенной транскрипционной активностью (*PAI-1* -675 4G). Несмотря на тот факт, что статистически значимой разницы 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 угрожающими преждевременными родами достоверно превышает таковую у женщин с физиологическим течением беременности.

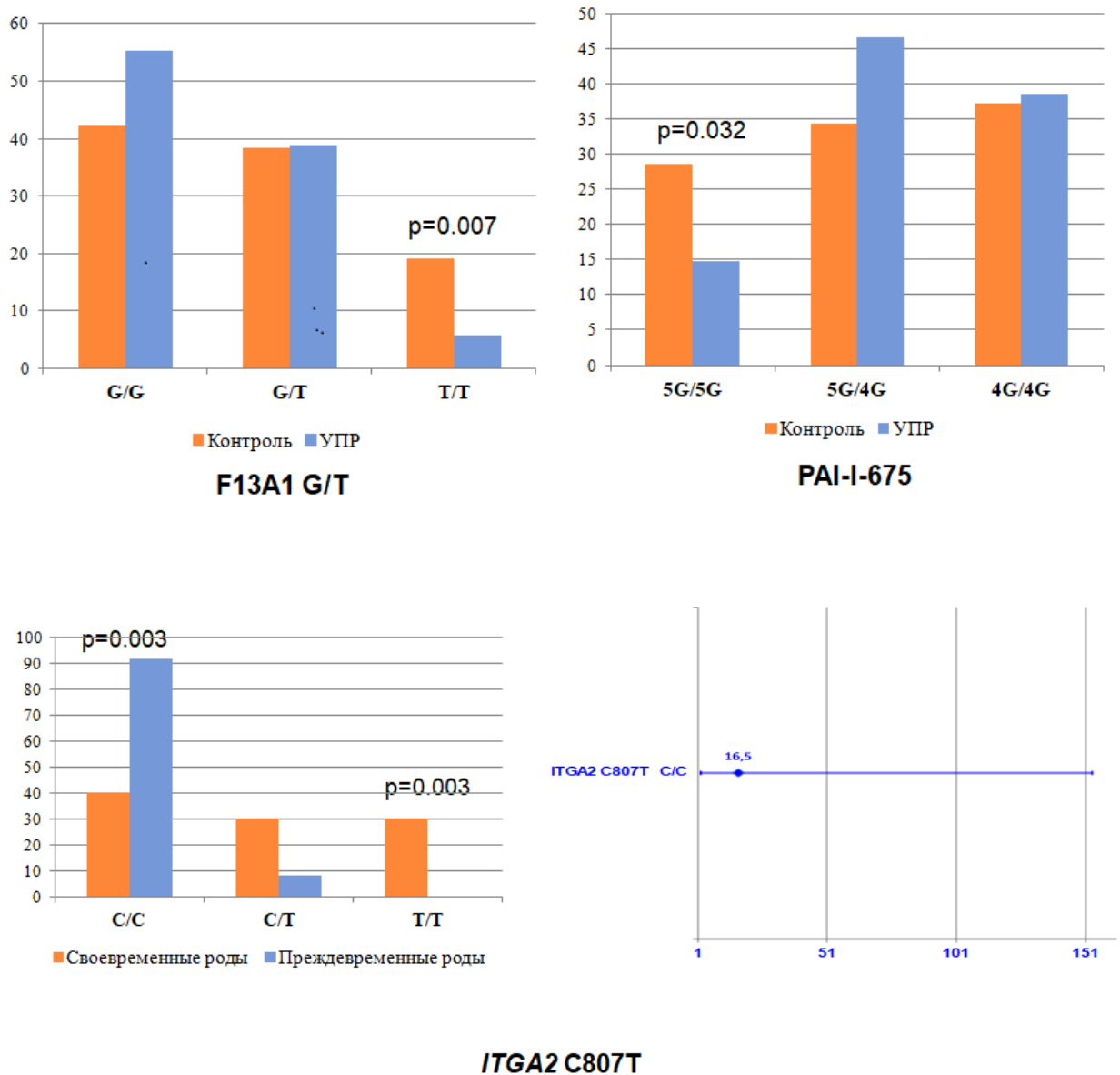


Рис.10. Особенности полиморфизма генов системы гемостаза и генов, характеризующих функциональное состояние сосудистой стенки, при угрожающих преждевременных родах

Статистически значимой разницы в частотах встречаемости аллеля 807Т в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2*, α_2 интегрин) у женщин основной и контрольной групп не отмечалось. Частота гомозиготного генотипа *ITGA2* 807С/С у пациенток контрольной группы, основной группы и 1-ой подгруппы основной группы составила 41,38; 59,38 и 40,00%

соответственно (рис.10). Из двенадцати пациенток, родивших преждевременно (2-ая подгруппа), одиннадцать обследованных были гомозиготами по аллелю 807С (91,67%), что было достоверно чаще, чем в контроле (41,38%, $p=0,003$, $OR=16,5$ (1,77-137,4)). Частота гетерозиготного носительства аллеля 807Т в основной и контрольной группах и 1-ой подгруппе основной группы была сопоставима (21,88; 31,03 и 30,00% соответственно); во второй подгруппе из двенадцати обследованных пациенток гетерозиготный генотип *ITGA2* 807С/Т был выявлен в одном случае (8,33%). Статистически достоверной разницы в частотах встречаемости гомозиготного генотипа по аллелю *ITGA2* 807Т у пациенток с физиологическим течением беременности и угрожающими преждевременными родами выявлено не было. Среди женщин, родивших преждевременно (2-ая подгруппа основной группы), данный генотип не определялся.

В гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (*ITGB3*, гликобелок-3а GPIIa) аллель 1565Т в контрольной и основной группах определялся в 84,03 и 86,27% случаев соответственно; в 1-ой и 2-ой подгруппах основной группы – в 82,69 и 90,00% случаев соответственно. Частота гомозиготного генотипа *ITGB3* 1565Т/Т во всех группах обследованных была сопоставима. Аллель *ITGB3* 1565С у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими преждевременными родами выявлялся в 15,97 и 13,73% случаев соответственно. Достоверных отличий в частотах встречаемости аллеля *ITGB3* 1565С не наблюдалось при сравнении обеих подгрупп пациенток основной группы между собой и каждой подгруппы с контрольной группой. Генотип *ITGB3* 1565С/С определялся у двух женщин с физиологическим течением беременности (2,78%), двух пациенток с угрожающими преждевременными родами (1,96%) и двух пациенток основной группы, родивших своевременно (3,85%) при отсутствии такового генотипа у пациенток, родивших преждевременно.

В гене аддуцина аллель 1378Т у женщин контрольной, основной групп и обеих подгрупп основной группы определялся в сходном проценте случаев

(18,24; 20,79; 20,59 и 21,00% соответственно). Гетерозиготный генотип *ADD1* 1378G/T имели 15 женщин контрольной группы (23,81%) и 28 пациенток основной группы (27,72%). При сравнении частот гетерозиготного носительства аллеля 1378T у пациенток 1-ой и 2-ой подгрупп достоверных отличий также выявлено не было (21,57 и 34,00% соответственно). Гомозиготный генотип по аллелю 1378T у женщин с физиологическим течением беременности определялся в 6,35% случаев, с угрожающими преждевременными родами – в 6,93% случаев. В 1-ой подгруппе основной группы генотип *ADD1* 1378T/T имели 5 женщин (9,8%), во 2-ой – 2 пациентки (4,00%).

В гене ангиотензиногена аллель *AGT* 704T у женщин контрольной группы встречался несколько чаще, чем у пациенток основной группы, однако разница не достигала уровня статистической значимости (54,86 и 46,12% соответственно). В 1-ой и 2-ой подгруппах основной группы аллель *AGT* 704T отмечался соответственно у 48,11 и 44,00%. Частота встречаемости аллеля *AGT* 704C у женщин с угрожающими преждевременными родами превышала таковую у женщин с физиологическим течением беременности (53,88 и 45,14% соответственно) и была максимальной у пациенток, родивших преждевременно (56,00%). Достоверных отличий в частотах гетеро- и гомозиготного носительства аллеля *AGT* 704C, определяющего повышенную экспрессию гена ангиотензиногена, между основной и контрольной группами выявлено не было, однако, частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа *AGT* 704T у женщин контрольной группы достоверно превышала таковую у пациенток с преждевременными родами (30,56 и 14,00% соответственно, $p=0,030$, $OR=0,37$ (0,14-0,95)). Следовательно, наличие в генотипе женщины аллеля *AGT* 704C в гомо- или гетерозиготном состоянии достоверно выше при досрочном прерывании беременности, чем при физиологическом течении беременности.

Частота присутствия в генотипе аллеля *AGT* 521T у женщин с угрожающими преждевременными родами была достоверно выше, чем у

женщин контрольной группы (21,08 и 12,33% соответственно, $p=0,048$, $OR=1,90$ (1,05-3,45)). Соответственно данному факту гомозиготный генотип по аллелю «дикого» типа *AGT 521C* у женщин с физиологическим течением беременности отмечался достоверно чаще, чем у пациенток с угрожающими преждевременными родами (79,45 и 65,69% соответственно, $p=0,044$, $OR=0,50$ (0,25-0,99)) и свершившимися преждевременными родами (79,45 и 62,00% соответственно, $p=0,037$, $OR=0,42$ (0,19-0,94)). У пациенток с досрочным прерыванием беременности отмечалось статистически значимое увеличение частоты гетерозиготного носительства негативного аллеля *AGT 521T* по сравнению с контрольной группой (34,00 и 16,44% соответственно, $p=0,027$, $OR=2,62$ (1,12-6,14)). Достоверных отличий в частотах гомозиготного генотипа *AGT 521T/T* между контрольной и основной группами и обеими подгруппами основной группы выявлено не было.

В гене *AGTR1* аллель 1166C в основной и контрольной группах отмечался в сходном проценте случаев (25,45 и 24,00% соответственно). Частота встречаемости данного аллеля у пациенток 1-ой подгруппы основной группы достоверно превышала аналогичный показатель во 2-ой подгруппе (33,33 и 16,00% соответственно, $p=0,028$, $OR=0,38$ (0,15-0,96)). Соответственно генным частотам аллеля *AGTR1 1166C* генотипические частоты *AGTR1 1166C/C* в контрольной группе, основной группе и 1-ой подгруппе основной группы были статистически неотличимы (10,00; 5,45 и 10,00% соответственно). Из 25 пациенток с преждевременными родами (2-ая подгруппа) генотип *AGTR1 1166C/C* не был выявлен ни в одном случае.

Анализ распределения генных и генотипических частот в гене *AGTR2* у женщин с угрожающими преждевременными родами и физиологическим течением беременности показал отсутствие статистически значимой разницы в этих показателях между исследуемыми группами. Частота встречаемости аллеля *AGTR2 1675A* у женщин контрольной группы, основной группы и 1-ой и 2-ой подгрупп основной группы составила соответственно 40,91; 50,00; 55,17 и 44,23% соответственно. Частота встречаемости гетерозиготного

носительства аллеля *AGTR2* 1675A у пациенток с угрожающими преждевременными родами и физиологическим течением беременности была сопоставима (30,91 и 27,27% соответственно). Гомозиготный генотип *AGTR2* 1675A/A у пациенток контрольной и основной групп отмечался в 27,27 и 34,55% случаев соответственно; у пациенток 1-ой и 2-ой подгрупп – в 41,38 и 26,92% случаев соответственно.

В гене альдостерон синтазы аллель 344T у женщин контрольной и основной групп был отмечен соответственно в 55,47 и 57,22% случаев; у пациенток 1-ой и 2-ой подгрупп основной группы – 60,20 и 54,17% случаев соответственно. Частота гетерозиготного носительства аллеля *CYP11B2* 344T у пациенток с угрожающими преждевременными родами была достоверно выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности (42,27 и 26,56% соответственно, $p=0,041$, $OR=2,02$ (1,02-4,02)). Достоверной разницы в частотах генотипа *CYP11B2* 344C/T между женщинами 1-ой и 2-ой подгрупп основной группы отмечено не было. Частота генотипа *CYP11B2* 344T/T во всех группах обследованных была сопоставима: у женщин контрольной группы она составила 42,19%, у пациенток основной группы – 36,08%, в 1-ой подгруппе – 36,73% и во 2-ой подгруппе – 35,42%.

В гене *GNB3* аллель 825T у женщин с угрожающими преждевременными родами был отмечен в 26,50% случаев, у женщин с физиологическим течением беременности – в 25,36% случаев. Частота гомо- и гетерозиготного носительства неблагоприятного аллеля *GNB3* 825T у женщин обеих групп и 1-ой и 2-ой подгрупп была статистически неотличима. Генотип *GNB3* 825C/T был отмечен: в контрольной группе – в 30,43%, в основной группе – в 35,00%, в 1-ой и 2-ой подгруппах основной группы – в 36,54 и 33,33% случаев соответственно. Генотип *GNB3* 825T/T в контрольной группе имели 10,14% обследованных, в основной – 9,00%, в 1-ой и 2-ой подгруппах основной группы – 11,54 и 6,25% обследованных соответственно.

В гене эндотелиальной NO-синтазы 3-го типа у пациенток с угрожающими преждевременными родами и физиологическим течением

беременности аллель 894Т встречался с одинаковой частотой (25,98 и 25,00% соответственно). Частоты гетеро- и гомозиготного носительства негативного аллеля *NOS3* 894Т у пациенток обеих групп были сопоставимы. Так, генотип *NOS3* 894G/Т в основной группе был отмечен у 24,51% обследованных, в контрольной – у 32,35% обследованных. Генотип *NOS3* 894Т/Т был отмечен соответственно в 13,73 и 8,82% случаев в основной и контрольной группах. Генные и генотипические частоты по полиморфизму *NOS3* G894Т у пациенток обеих подгрупп основной группы статистически не отличались при сравнении между собой и с контрольной группой.

Изучение полиморфизма промоторной области гена *NOS3* -786Т>С у женщин с угрожающими преждевременными родами и физиологическим течением беременности показало следующее. Аллель *NOS3* -786С у пациенток основной и контрольной групп отмечался с одинаковой частотой (39,32 и 39,73% соответственно). Частота данного полиморфизма у женщин с преждевременными родами была несколько ниже, чем у женщин со своевременными родами, однако разница не достигала уровня статистической значимости (33,00 и 45,28% соответственно). Гетерозиготный генотип *NOS3* -786Т/С имели сходный процент пациенток основной и контрольной групп (39,81 и 38,36% соответственно) и 1-ой и 2-ой подгрупп основной группы (41,51 и 38,00% соответственно). Гомозиготный генотип *NOS3* -786С/С был отмечен у 20,55% женщин контрольной группы, 19,42% основной группы, 24,53 и 14,00% пациенток 1-ой и 2-ой подгрупп основной группы соответственно. Таким образом, по результатам настоящего исследования не выявлено достоверных отличий в генных и генотипических частотах по полиморфизмам в гене NO-синтазы 3-го типа у пациенток с угрожающими преждевременными родами и физиологическим течением беременности.

Таблица 5.1.

Генные и генотипические частоты по полиморфизмам, ассоциированных с риском развития тромбофилии и артериальной гипертензии, у женщин с нормально протекающей беременностью и с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исходов беременности

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности													
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)		
n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%			n	N	%					n	N
F2 G20210A																						
G	144	146	98,63	203	206	98,54	0,946	0,94 (0,16 - 5,70)	104	106	98,11	0,752	0,72 (0,10 - 5,21)	99	100	99,00	0,790	1,38 (0,12 - 15,37)	0,594	1,90 (0,17 - 21,33)		
A	2	146	1,37	3	206	1,46	0,946	1,06 (0,18 - 6,45)	2	106	1,89	0,752	1,39 (0,19 - 9,99)	1	100	1,00	0,790	0,73 (0,07 - 8,13)	0,594	0,53 (0,05 - 5,89)		
GG	71	73	97,26	100	103	97,09	0,946	0,94 (0,15 - 5,77)	51	53	96,23	0,747	0,72 (0,09 - 5,27)	49	50	98,00	0,791	1,38 (0,12 - 15,65)	0,588	1,92 (0,17 - 21,88)		
GA	2	73	2,74	3	103	2,91	0,946	1,07 (0,17 - 6,54)	2	53	3,77	0,747	1,39 (0,19 - 10,21)	1	50	2,00	0,791	0,72 (0,06 - 8,21)	0,588	0,52 (0,05 - 5,93)		
AA	0	73	0,00	0	103	0,00	1		0	53	0	1		0	50	0,00	1		1			
F5 G1691A																						
G; %	140	146	95,89	204	206	99,03	0,122	4,37 (0,87)	104	106	98,11	0,337	2,23 (0,44)	100	100	100,00	0,033		0,159			

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности												
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)	
								- 21,97)							- 11,26)						
A; %	6	146	4,11	2	206	0,97	0,122	0,23 (0,05- 1,15)	2	106	1,89	0,337	0,45 (0,09 - 2,27)	0	100	0,00	0,033			0,159	
G/G	68	73	93,15	101	103	98,06	0,104	3,71 (0,70- 19,69)	51	53	96,23	0,444	1,88 (0,35 - 10,06)	50	50	100,00	0,005			0,050	
G/A	4	73	5,48	2	103	1,94	0,209	0,34 (0,06- 1,92)	2	53	3,77	0,652	0,68 (0,12 - 3,84)	0	50	0,00	0,011			0,050	
A/A	1	73	1,37	0	103	0,00	0,127		0	53	0	0,196		0	50	0,00	0,204		1		
F7 G10976A																					
G; %	130	144	90,28	179	204	87,75	0,507	0,77 (0,39- 1,54)	88	104	84,62	0,246	0,59 (0,28 - 1,28)	91	100	91,00	0,869	1,09 (0,45 - 2,62)	0,228	1,84 (0,77 - 4,38)	
A; %	14	144	9,72	25	204	12,25	0,507	1,30 (0,65- 2,60)	16	104	15,38	0,246	1,69 (0,78- 3,63)	9	100	9,00	0,869	0,92 (0,38 - 2,21)	0,228	0,54 (0,23 - 1,30)	
G/G	60	72	83,33	82	102	80,39	0,620	0,82 (0,37- 1,81)	39	52	75,00	0,260	0,6 (0,25 - 1,45)	43	50	86,00	0,688	1,23 (0,45 - 3,38)	0,160	2,05 (0,74 - 5,66)	
G/A	10	72	13,89	15	102	14,71	0,880	1,07 (0,45- 2,54)	10	52	19,23	0,430	1,48 (0,57 - 3,86)	5	50	10,00	0,515	0,69 (0,22 - 2,15)	0,185	0,47 (0,15 - 1,48)	

Алель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
A/A	2	72	2,78	5	102	4,90	0,469	1,80 (0,34 - 9,57)	3	52	5,77			0,411	2,14 (0,35 - 13,31)	2				
F13A1 G/T																				
G; %	90	146	61,64	154	206	74,76	0,015	1,84 (1,17 - 2,91)	77	106	72,64	0,073	1,65 (0,96 - 2,84)	77	100	77,00	0,015	2,08 (1,18 - 3,69)	0,470	1,26 (0,67 - 2,37)
T; %	56	146	38,36	52	206	25,24	0,015	0,54 (0,34 - 0,86)	29	106	27,36	0,073	0,61 (0,35 - 1,04)	23	100	23,00	0,015	0,48 (0,27 - 0,85)	0,470	0,79 (0,42 - 1,49)
G/G	31	73	42,47	57	103	55,34	0,093	1,68 (0,92-3,08)	27	53	50,94	0,348	1,41 (0,69 - 2,86)	30	50	60,00	0,057	2,03 (0,98-4,23)	0,357	1,44 (0,66 - 3,16)
G/T	28	73	38,36	40	103	38,83	0,949	1,02 (0,55-1,89)	23	53	43,40	0,571	1,23 (0,60 - 2,53)	17	50	34,00	0,622	0,83 (0,39 - 1,76)	0,329	0,67 (0,30 - 1,49)
T/T	14	73	19,18	6	103	5,83	0,007	0,26 (0,09-0,72)	3	53	5,66	0,020	0,25 (0,07 - 0,93)	3	50	6,00	0,027	0,27 (0,07 - 0,99)	0,942	1,06 (0,20 - 5,54)
FGB -455 G/A																				
G; %	73	102	71,57	85	124	68,55	0,640	0,87 (0,49-1,54)	50	72	69,44	0,779	0,90 (0,47 - 1,75)	35	52	67,31	0,591	0,82 (0,40 - 1,68)	0,801	0,9 (0,42 - 1,95)

Алель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
A; %	29	102	28,43	39	124	31,45	0,640	1,16 (0,65-2,05)	22	72	30,56			0,779	1,11 (0,57 - 2,14)	17				
G/G	28	51	54,90	29	62	46,77	0,391	0,72 (0,34-1,52)	18	36	50,00	0,653	0,82 (0,35 - 1,93)	11	26	42,31	0,298	0,60 (0,23 - 1,56)	0,551	0,73 (0,27 - 2,03)
G/A	17	51	33,33	27	62	43,55	0,268	1,54 (0,72-3,33)	14	36	38,89	0,596	1,27 (0,52 - 3,09)	13	26	50,00	0,163	2 (0,76 - 5,25)	0,387	1,57 (0,57 - 4,36)
A/A	6	51	11,76	6	62	9,68	0,722	0,80 (0,24-2,66)	4	36	11,11	0,925	0,94 (0,24 - 3,59)	2	26	7,69	0,568	0,63 (0,12 - 3,34)	0,649	0,67 (0,11 - 3,95)
PAI-1 -675 5G/4G																				
5G; %	64	140	45,71	77	202	38,12	0,205	0,73 (0,47-1,13)	37	104	35,58	0,133	0,66 (0,39 - 1,10)	40	98	40,82	0,492	0,82 (0,49 - 1,38)	0,453	1,25 (0,71 - 2,21)
4G; %	76	140	54,29	125	202	61,88	0,205	1,37 (0,88-2,12)	67	104	64,42	0,133	1,53 (0,91 - 2,57)	58	98	59,18	0,492	1,22 (0,72 - 2,06)	0,453	0,80 (0,45 - 1,41)
5G/5G	20	70	28,57	15	101	14,85	0,032	0,44 (0,21-0,93)	6	52	11,54	0,019	0,33 (0,12 - 0,88)	9	49	18,37	0,196	0,56 (0,23 - 1,37)	0,336	1,73 (0,56 - 5,27)
5G/4G	24	70	34,29	47	101	46,53	0,109	1,67 (0,89-3,13)	25	52	48,08	0,127	1,78 (0,85	22	49	44,90	0,245	1,56 (0,74 - 3,30)	0,750	0,88 (0,40 - 1,93)

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности													
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)		
4G/4G	26	70	37,14	39	101	38,61	0,846	1,07 (0,57-2,00)	21	52	40,38	0,717	1,15 (0,55 - 2,39)	18	49	36,73	0,964	0,98 (0,46 - 2,09)	0,707	0,86 (0,38 - 1,91)		
ITGA2 C807T																						
C; %	33	58	56,90	45	64	70,31	0,205	1,79 (0,85-3,79)	22	40	55,00	0,878	0,93 (0,41 - 2,08)	23	24	95,83	0,000	17,42 (2,20 - 137,9)	0,001	18,82 (2,31 - 153,2)		
T; %	25	58	43,10	19	64	29,69	0,205	0,56 (0,26-1,18)	18	40	45,00	0,878	1,08 (0,48 - 2,43)	1	24	4,17	0,000	0,06 (0,01 - 0,45)	0,001	0,05 (0,007 - 0,43)		
C/C	12	29	41,38	19	32	59,38	0,163	2,07 (0,75-5,75)	8	20	40,00	0,923	0,94 (0,29 - 3,01)	11	12	91,67	0,002	15,58 (1,77 - 137,4)	0,003	16,5 (1,77 - 154,1)		
C/T	9	29	31,03	7	32	21,88	0,420	0,62 (0,20-1,96)	6	20	30,00	0,939	0,95 (0,28 - 3,29)	1	12	8,33	0,090	0,20 (0,02 - 1,81)	0,127	0,21 (0,02 - 2,03)		
T/T	8	29	27,59	6	32	18,75	0,415	0,61 (0,18-2,02)	6	20	30,00	0,855	1,13 (0,32 - 3,95)	0	12	0,00	0,003		0,003			
ITGB3 T1565C																						
T; %	121	144	84,03	176	204	86,27	0,569	1,20 (0,66-2,17)	86	104	82,69	0,788	0,91 (0,46 - 1,79)	90	100	90,00	0,159	1,71 (0,78 - 3,77)	0,131	1,88 (0,82 - 4,31)		

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
C; %	23	144	15,97	28	204	13,73	0,569	0,84 (0,46-1,52)	18	104	17,31			0,788	1,10 (0,56 - 2,17)	10				
T/T	51	72	70,83	76	102	74,51	0,592	1,20 (0,61-2,37)	36	52	69,23	0,848	0,93 (0,43 - 2,02)	40	50	80,00	0,248	1,65 (0,70 - 3,89)	0,212	1,78 (0,72 - 4,41)
C/T	19	72	26,39	24	102	23,53	0,668	0,86 (0,43-1,72)	14	52	26,92	0,947	1,03 (0,46 - 2,30)	10	50	20,00	0,412	0,70 (0,29 - 1,66)	0,410	0,68 (0,27 - 1,71)
C/C	2	72	2,78	2	102	1,96	0,727	0,7 (0,10-5,09)	2	52	3,85	0,743	1,4 (0,19 - 10,28)	0	50	0,00	0,071		0,049	
ADD1 G1378T																				
G; %	103	126	81,75	160	202	79,21	0,605	0,85 (0,48-1,50)	81	102	79,41	0,700	0,86 (0,45 - 1,67)	79	100	79,00	0,623	0,84 (0,43 - 1,63)	0,947	0,98 (0,49 - 1,92)
T; %	23	126	18,25	42	202	20,79	0,605	1,18 (0,67-2,07)	21	102	20,59	0,700	1,16 (0,60 - 2,25)	21	100	21,00	0,623	1,19 (0,62 - 2,30)	0,947	1,03 (0,52 - 2,02)
G/G	44	63	69,84	66	101	65,35	0,550	0,81 (0,41-1,60)	35	51	68,63	0,889	0,95 (0,42 - 2,10)	31	50	62,00	0,384	0,70 (0,32 - 1,54)	0,485	0,75 (0,33 - 1,70)
G/T	15	63	23,81	28	101	27,72	0,578	1,23 (0,59-2,54)	11	51	21,57	0,777	0,88 (0,36 - 2,13)	17	50	34,00	0,236	1,65 (0,72 - 3,76)	0,164	1,87 (0,77 - 4,55)

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
T/T	4	63	6,35	7	101	6,93	0,884	1,10 (0,31-3,92)	5	51	9,80			0,500	1,60 (0,41 - 6,31)	2				
AGT T704C																				
T; %	79	144	54,86	95	206	46,12	0,110	0,70 (0,46-1,08)	51	106	48,11	0,316	0,76 (0,46 - 1,26)	44	100	44,00	0,079	0,65 (0,39 - 1,08)	0,549	0,85 (0,49 - 1,47)
C; %	65	144	45,14	111	206	53,88	0,110	1,42 (0,93-2,18)	55	106	51,89	0,316	1,31 (0,79 - 2,17)	56	100	56,00	0,079	1,55 (0,93 - 2,59)	0,549	1,18 (0,68 - 2,04)
T/T	22	72	30,56	21	103	20,39	0,129	0,58 (0,29-1,17)	14	53	26,42	0,613	0,82 (0,37 - 1,80)	7	50	14,00	0,030	0,37 (0,14 - 0,95)	0,116	0,45 (0,17 - 1,24)
T/C	35	72	48,61	53	103	51,46	0,711	1,12 (0,61-2,05)	23	53	43,40	0,564	0,81 (0,40 - 1,65)	30	50	60,00	0,216	1,59 (0,76 - 3,29)	0,093	1,96 (0,89 - 4,29)
C/C	15	72	20,83	29	103	28,16	0,268	1,49 (0,73-3,04)	16	53	30,19	0,236	1,64 (0,73 - 3,72)	13	50	26,00	0,508	1,34 (0,57 - 3,12)	0,637	0,81 (0,34 - 1,92)
AGT C521T																				
C; %	128	146	87,67	161	204	78,92	0,048	0,53 (0,29-0,96)	82	104	78,85	0,126	0,52 (0,27 - 1,04)	79	100	79,00	0,091	0,53 (0,27 - 1,05)	0,981	1,01 (0,52 - 1,98)
T; %	18	146	12,33	43	204	21,08	0,048	1,90 (1,05	22	104	21,15	0,126	1,91 (0,97	21	100	21,00	0,091	1,89 (0,95 - 3,77)	0,981	0,99 (0,51 - 1,94)

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
								- 3,45)							- 3,77)					
C/C	58	73	79,45	67	102	65,69	0,044	0,50 (0,25 - 0,99)	36	52	69,23	0,198	0,58 (0,26 - 1,32)	31	50	62,00	0,037	0,42 (0,19 - 0,94)	0,443	0,73 (0,32 - 1,65)
C/T	12	73	16,44	27	102	26,47	0,111	1,83 (0,86 - 3,91)	10	52	19,23	0,688	1,21 (0,48 - 3,06)	17	50	34,00	0,027	2,62 (1,12 - 6,14)	0,092	2,16 (0,88 - 5,35)
T/T	3	73	4,11	8	102	7,84	0,300	1,99 (0,51 - 7,76)	6	52	11,54	0,119	3,04 (0,72 - 12,78)	2	50	4,00	0,976	0,97 (0,16 - 6,04)	0,146	0,32 (0,06 - 1,66)
AGTR1 A1166C																				
A; %	76	100	76,00	82	110	74,55	0,818	0,92 (0,49- 1,73)	40	60	66,67	0,230	0,63 (0,31 - 1,28)	42	50	84,00	0,240	1,66 (0,68 - 4,02)	0,028	2,63 (1,04 - 6,64)
C; %	24	100	24,00	28	110	25,45	0,818	1,08 (0,58- 2,03)	20	60	33,33	0,230	1,58 (0,78 - 3,21)	8	50	16,00	0,240	0,60 (0,25 - 1,46)	0,028	0,38 (0,15 - 0,96)
A/A	31	50	62,00	30	55	54,55	0,440	0,74 (0,34- 1,60)	13	30	43,33	0,107	0,47 (0,19 - 1,18)	17	25	68,00	0,609	1,30 (0,47 - 3,60)	0,069	2,78 (0,92 - 8,42)
A/C	14	50	28,00	22	55	40,00	0,196	1,71 (0,76- 3,89)	14	30	46,67	0,096	2,25 (0,87 - 5,80)	8	25	32,00	0,722	1,21 (0,43 - 3,43)	0,270	0,54 (0,18 - 1,62)

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
C/C	5	50	10,00	3	55	5,45	0,381	0,52 (0,12-2,30)	3	30	10,00			1,00	1 (0,22 - 4,52)	0				
AGTR2 G1675A																				
G; %	52	88	59,09	55	110	50,00	0,288	0,69 (0,39-1,22)	26	58	44,83	0,167	0,56 (0,29 - 1,10)	29	52	55,77	0,746	0,87 (0,44 - 1,75)	0,337	1,55 (0,73 - 3,30)
A; %	36	88	40,91	55	110	50,00	0,288	1,44 (0,82-2,54)	32	58	55,17	0,167	1,78 (0,91 - 3,47)	23	52	44,23	0,746	1,15 (0,57 - 2,29)	0,337	0,64 (0,30 - 1,37)
G/G	20	44	45,45	19	55	34,55	0,273	0,63 (0,28-1,43)	9	29	31,03	0,217	0,54 (0,20 - 1,45)	10	26	38,46	0,568	0,75 (0,28 - 2,02)	0,566	1,39 (0,46 - 4,24)
G/A	12	44	27,27	17	55	30,91	0,693	1,19 (0,50-2,86)	8	29	27,59	0,977	1,02 (0,36 - 2,90)	9	26	34,62	0,522	1,41 (0,50 - 4,02)	0,576	1,39 (0,44 - 4,38)
A/A	12	44	27,27	19	55	34,55	0,438	1,41 (0,59-3,34)	12	29	41,38	0,216	1,88 (0,70 - 5,08)	7	26	26,92	0,975	0,98 (0,33 - 2,93)	0,262	0,52 (0,17 - 1,63)
CYP11B2 -344 C/T																				
C; %	57	128	44,53	83	194	42,78	0,791	0,93 (0,59-1,46)	39	98	39,80	0,521	0,82 (0,48 - 1,40)	44	96	45,83	0,868	1,05 (0,62 - 1,79)	0,431	1,28 (0,72 - 2,26)

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
T; %	71	128	55,47	111	194	57,22	0,791	1,07 (0,68-1,68)	59	98	60,20			0,521	1,22 (0,71 - 2,07)	52				
C/C	20	64	31,25	21	97	21,65	0,177	0,61 (0,30-1,24)	8	49	16,33	0,064	0,43 (0,17 - 1,08)	13	48	27,08	0,632	0,82 (0,36 - 1,87)	0,199	1,90 (0,71 - 5,12)
C/T	17	64	26,56	41	97	42,27	0,041	2,02 (1,02-4,02)	23	49	46,94	0,027	2,45 (1,11 - 5,38)	18	48	37,50	0,221	1,66 (0,74 - 3,71)	0,348	0,68 (0,30 - 1,53)
T/T	27	64	42,19	35	97	36,08	0,438	0,77 (0,41-1,48)	18	49	36,73	0,558	0,80 (0,37 - 1,71)	17	48	35,42	0,468	0,752 (0,35 - 1,63)	0,893	0,94 (0,41 - 2,16)
GNB3 C825T																				
C; %	103	138	74,64	147	200	73,50	0,829	0,94 (0,57-1,55)	73	104	70,19	0,482	0,80 (0,45 - 1,41)	74	96	77,08	0,686	1,14 (0,62 - 2,11)	0,296	1,43 (0,76 - 2,70)
T; %	35	138	25,36	53	200	26,50	0,829	1,06 (0,65-1,74)	31	104	29,81	0,482	1,25 (0,71 - 2,21)	22	96	22,92	0,686	0,88 (0,47 - 1,61)	0,296	0,70 (0,37 - 1,32)
C/C	41	69	59,42	56	100	56,00	0,659	0,87 (0,47-1,62)	27	52	51,92	0,412	0,74 (0,36 - 1,52)	29	48	60,42	0,914	1,04 (0,49 - 2,21)	0,394	1,41 (0,64 - 3,13)
C/T	21	69	30,43	35	100	35,00	0,535	1,23 (0,64-2,37)	19	52	36,54	0,482	1,32 (0,61 - 2,67)	16	48	33,33	0,741	1,14 (0,52 - 2,52)	0,738	0,87 (0,38 - 1,98)

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности												
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)	
T/T	7	69	10,14	9	100	9,00	0,804	0,88 (0,31-2,48)	6	52	11,54	0,808	1,16 (0,36 - 3,67)	3	48	6,25	0,448	0,59 (0,14 - 2,41)	0,350	0,51 (0,12 - 2,17)	
NOS3 -786 T/C																					
T; %	88	146	60,27	125	206	60,68	0,944	1,02 (0,66-1,57)	58	106	54,72	0,422	0,80 (0,48 - 1,32)	67	100	67,00	0,322	1,34 (0,79 - 2,28)	0,096	1,68 (0,95 - 2,96)	
C; %	58	146	39,73	81	206	39,32	0,944	0,98 (0,64-1,52)	48	106	45,28	0,422	1,26 (0,76 - 2,08)	33	100	33,00	0,322	0,75 (0,44 - 1,27)	0,096	0,60 (0,34 - 1,05)	
T/T	30	73	41,10	42	103	40,78	0,966	0,99 (0,54-1,82)	18	53	33,96	0,415	0,74 (0,35 - 1,54)	24	50	48,00	0,450	1,32 (0,64 - 2,73)	0,149	1,80 (0,81 - 3,97)	
T/C	28	73	38,36	41	103	39,81	0,846	1,06 (0,57-1,97)	22	53	41,51	0,722	1,14 (0,55 - 2,35)	19	50	38,00	0,968	0,99 (0,47 - 2,07)	0,717	0,86 (0,39 - 1,90)	
C/C	15	73	20,55	20	103	19,42	0,854	0,93 (0,44-1,97)	13	53	24,53	0,598	1,26 (0,54 - 2,93)	7	50	14,00	0,345	0,63 (0,24 - 1,68)	0,175	0,50 (0,18 - 1,38)	
NOS3 G894T																					
G; %	102	136	75,00	151	204	74,02	0,856	0,95 (0,58-1,56)	75	104	72,12	0,668	0,86 (0,48 - 1,54)	76	100	76,00	0,873	1,06 (0,58 - 1,93)	0,591	1,22 (0,65 - 2,29)	

Аллель/Генотип	Контроль			Угрожающие преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности											
									Своевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды			p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)
T; %	34	136	25,00	53	204	25,98	0,856	1,05 (0,64-1,73)	29	104	27,88			0,668	1,16 (0,65 - 2,07)	24				
G/G	40	68	58,82	63	102	61,76	0,701	1,13 (0,60-2,12)	32	52	61,54	0,764	1,12 (0,54 - 2,34)	31	50	62,00	0,728	1,14 (0,54 - 2,41)	0,962	1,02 (0,46 - 2,27)
G/T	22	68	32,35	25	102	24,51	0,267	0,68 (0,34-1,34)	11	52	21,15	0,170	0,56 (0,24 - 1,30)	14	50	28,00	0,611	0,81 (0,37 - 1,81)	0,423	1,45 (0,58 - 3,59)
T/T	6	68	8,82	14	102	13,73	0,321	1,64 (0,60-4,51)	9	52	17,31	0,169	2,16 (0,72 - 6,52)	5	50	10,00	0,829	1,15 (0,33 - 4,00)	0,281	0,53 (0,16 - 1,71)

p₁ – сравнение с контрольной группой

p₂ – сравнение со своевременными родами

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучению факторов риска преждевременных родов посвящено большое количество научных исследований [175, 226, 246, 282, 284, 285]. Вместе с тем, исследование факторов риска сохраняет свою актуальность и требует проведения в разных странах, регионах этих стран с учетом социально-экономических условий, которые могут претерпевать изменения во времени.

Для оценки факторов риска УПР в рамках нашей работы проведено два вида исследований. Первый вид был поперечным исследованием, женщины в который включались в поздние сроки беременности по факту наличия (n=103) или отсутствия (n=73) признаков УПР. Во втором случае было проведено продольное исследование, в которое женщины включались в момент взятия на учет в ЖК по беременности (n=748), разделение на группы осуществлялось с учетом фактического течения беременности и возникновения УПР.

Результаты наших исследований показали, что для беременных женщин с УПР было характерно общее образование женщины не выше среднего (ОШ 7,95) и среднемесячный доход равный прожиточному минимуму (ОШ 2,47). У пациенток, беременность которых осложнилась УПР и закончилась спонтанными родами до 37 недель гестации, чаще встречались среднее образование и социальная незащищенность (статус домохозяйки, незарегистрированный брак). Результаты нашего исследования подтверждают данные ранее проведенных исследований, показавших, что женщины из семей с низким доходом имеют почти в два раза больший риск преждевременных родов [260, 284, 285].

При анализе условий труда были выявлены некоторые неблагоприятные профессиональные факторы. Так, Женщины с УПР чаще отмечали воздействие пыли на рабочем месте. В отдельных статьях установлено неблагоприятное влияние условий труда женщины на исход беременности и родов. Pore и соавт. 2010 при изучении отрицательного влияния загрязнения воздуха рабочих и домашних помещений на беременных женщин установили повышение риска мертворождений и низкой массы ребенка при рождении на 20% [279]. По данным

других авторов производственный стресс, хроническое воздействие шума и вибрация неблагоприятно влияют на течение беременности [310]. Вероятно, у женщин, включенных в наше исследование, выраженность указываемых ими неблагоприятных производственных факторов, была невелика.

По нашим данным, женщины с УПР, завершившимися преждевременными родами, чаще не использовали контрацепцию и не планировали беременность. Их анамнез был достоверно чаще отягощен медицинскими абортами. В целом, пациентки основной группы характеризовались более низкой медицинской активностью по сравнению с пациентками группы контроля.

Психо-эмоциональное стрессовое состояние у беременной женщины может рассматриваться как одна из причин ПР. Общеизвестно, что с ПР связаны такие стрессовые факторы, как ухудшение социально-экономического положения и насилие со стороны полового партнера [42, 130, 149, 261, 280].

Для оценки психологического состояния беременных женщин с УПР нами произведено определение состояния гестационной доминанты по методу И.В. Добрякова, 1996 [28]. Установлено, что у женщин с УПР чаще встречались гипогностический и тревожный типы психологического компонента гестационной доминанты. При исходе УПР в преждевременные роды у пациенток чаще встречался тревожный тип психологического компонента гестационной доминанты (ОШ 4,9 [1,2-24,3]).

Известно, что факторы риска, присутствующие до беременности, с большой вероятностью будут сохраняться и в течение всего срока гестации. Ряд авторов утверждают, что физический и психологический стресс реализуется путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в связи с чем увеличивается выработка кортизола в крови у матери [138, 147, 164, 217, 256, 262, 273, 298]. Кроме того, женщины, испытывающие психологический стресс, чаще подвержены и другим факторам риска, таким как табакокурение и употребление алкоголя, и реже обращаются за медицинской помощью [256]. Активное сексуальное поведение этих женщин повышает риск нежелательных беременностей и ИППП [139].

По нашим данным, у женщин с УПР чаще встречается приверженность к курению табака (ОШ 2,7 [1,24-5,7]). В случае продолжения курения во время беременности риск УПР повышается более значимо (ОШ 7,9 [2,3-27,2]). В этом случае значительно повышена вероятность исхода беременности в ПР (ОШ 10,0 [2,7-36,9]). Анализ данных литературы показывает, что механизмы влияния курения табака на возникновение УПР мало изучена. Наибольшая часть исследований посвящена риску развития ПР [145, 245, 246, 247, 308]. Учитывая, что данный фактор риска УПР является управляемым, необходимо уделить особое внимание профилактике табакокурения среди женщин. Требуется решение вопроса об оказании психологической помощи курящим женщинам при постановке на учет по беременности в женской консультации.

По результатам проведенного продольного клинико-эпидемиологического исследования нами уточнены факторы риска УПР, которые позволяют формировать группу риска уже на этапе взятия на учет на ранних сроках беременности. Установлено 4 социальных фактора риска: недостаточная площадь жилья как причина семейных конфликтов (ОШ 4,54), частое психологическое напряжение на работе (ОШ 1,64), недостаточно благоприятные материально-бытовые условия (ОШ 1,64) и запыленность на рабочем месте (ОШ 1,58).

Среди клинико-anamnestических факторов повышают риск развития УПР: преждевременные роды в анамнезе (ОШ 21,6), низкая медицинская активность (ОШ 3,9), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (ОШ 3,4), наличие абортов в анамнезе (ОШ 2,4), самооценка состояния здоровья как удовлетворительного, а не хорошего (ОШ 1,6) и отсутствие контрацепции до беременности (ОШ 1,5).

Установлены факторы риска УПР, связанные с течением настоящей беременности. К ним относятся задержка роста плода (ОШ 3,9), угроза прерывания беременности в ранние сроки (ОШ 3,6), гипертензивные расстройства при беременности (ОШ 3,4-3,5) и ФПН (ОШ 1,8).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования в регионе Центрального Федерального округа Российской Федерации в 2012-2016 годах позволили уточнить структуру факторов риска УПР в современных условиях. Ряд выявленных факторов риска совпали с ранее описанными в литературе. Вместе с тем, по нашим данным, не подтвердилось значение целого ряда факторов, выявленных в ранее проведенных исследованиях: избыточная или недостаточная масса тела, ИППП и дисменорея в анамнезе, возраст и национальная принадлежность матери, физическая активность, особенности питания, анемия [132, 134, 138, 144, 169, 170, 183, 221, 258, 269, 282, 314, 315, 316, 317]. Одновременно нами выявлены факторы, не нашедшие достаточного отражения в доступной нам литературе. К ним относятся низкая медицинская активность, наличие язвенной болезни 12-перстной кишки и недостаточно хорошее здоровье по результатам самооценки. Следует отметить, что повышение медицинской активности девочек-подростков и молодых женщин необходимо рассматривать как управляемый фактор риска УПР и включать меры по ее повышению в образовательные программы по пропаганде здорового образа жизни. При наличии язвенной болезни до наступления беременности следует обеспечить стойкую ремиссию данного заболевания.

В проведенном нами исследовании показано, что угроза ПР чаще развивалась у повторнобеременных женщин. Пациентки основной группы чаще имели в анамнезе самопроизвольные выкидыши и ПР. По данным литературы известно, что у женщин, имеющих ПР в анамнезе, риск ПР при последующих беременностях увеличивается в два раза [126, 157, 167, 202, 242, 264, 270].

Анализ данных анамнеза пациенток показал, что длительная частая заболеваемость в детском возрасте существенно увеличивает риск возникновения УПР (ОШ 3,0).

Реализация угрозы ПР увеличивалась у женщин, перенесших в первом триместре беременности ОРЗ. Хронический цистит и анемия до наступления данной беременности чаще наблюдались в группе женщин с УПР, что могло способствовать изменению иммунной защиты и вызывать нарушение

противовоспалительного ответа [42]. Во время беременности у женщин основной группы чаще встречались бессимптомная бактериурия и гестационный пиелонефрит.

По данным литературы инфекционный фактор является основным, ведущим к ПР [2, 44, 62, 63, 64, 84, 85]. Ряд авторов утверждает, что хламидийная инфекция, бактериальный вагиноз и бессимптомная бактериурия повышает риск УПР в несколько раз [63, 84]. Однако имеются данные о том, что наличие бессимптомной бактериурии не сопровождается увеличением частоты ПР [296]. Материалы Кокрановского обзора свидетельствуют о том, что лечение бессимптомной бактериурии антибактериальными препаратами не влияет на снижение риска ПР [283].

Литературные данные нашли подтверждение и в нашем исследовании. Женщины с УПР чаще указывали на перенесенный до настоящей беременности эндометрит и кольпит, а пациентки с реализацией ПР достоверно чаще имели до беременности признаки инфицирования цитомегаловирусом и ВПГ II типа по данным ИФА.

Эхо-признаки внутриутробного инфицирования при настоящей беременности чаще были выявлены у женщин с УПР, в большей степени у тех, у кого произошли ПР. У пациенток с УПР, реализовавшимися в ПР, были диагностированы ПЦР-маркеры хламидий, микоплазм, ЦМВ в отделяемом цервикального канала, а также имели место неспецифический кольпит на ранних сроках гестации и герпетическая инфекция во 2 и 3 триместре беременности. Это подтверждает роль вирусов в инициации восходящего пути бактериальной инфекции [312].

Однако у обследованных женщин контрольной группы чаще встречался герпес при беременности. Это может свидетельствовать о том, что длительная персистенция герпетической инфекции в организме, а также активизация ее при беременности, не влияют на возникновение УПР.

С целью получения новых данных о механизмах развития УПР мы провели изучение особенностей продукции регуляторных газов, состояние гемостаза и

полиморфизма генов, ответственных за состояние сосудистой стенки и гемостаза.

Полученные нами данные об усилении продукции оксида азота при УПР совпадают с ранее обнаруженными в нашей лаборатории закономерностями [14]. Оксид азота в патогенезе УПР может выступать, с одной стороны, в качестве индуктора изменений шейки матки, с другой стороны, в качестве миорелаксанта. Вместе с тем, выявленные изменения можно рассматривать как проявления компенсаторной реакции организма беременной, поскольку в литературе имеются данные о возможной клинической эффективности донаторов оксида азота при УПР [150].

Изучению связи изменений продукции сероводорода при преждевременных родах посвящены единичные работы. Так, обнаружено снижение активности сероводород-продуцирующих энзимных систем при преждевременных родах, что подтверждает наши данные о сниженных показателях продукции H_2S при УПР [265].

По данным в эксперименте на мышах с индуцированными инъекцией LPS преждевременными родами введение H_2S препятствовало их наступлению [196]. Результаты этого экспериментального исследования могут быть объяснением установленного нами факта, что пролонгирование беременности при токолитической терапии на 2 суток и более ассоциировано с усиленной продукцией сероводорода по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 ч от начала терапии. Это может быть обусловлено наличием у сероводорода релаксирующего влияния на сократительную активность миометрия [172].

Повышенное тромбообразование играет особую роль среди значимых причин развития осложнений беременности [40, 90, 185, 302, 303, 304, 305, 306]. Данные об изменениях в системе гемостаза при преждевременных родах противоречивы. Ситуация усугубляется тем, что за последнее десятилетие существенно изменились подходы к диагностике и лечебной тактике при УПР, что затрудняет сопоставление данных, полученных в разные годы.

В связи с этим нами было проведено исследование состояние гемостаза у женщин с УПР с использованием основных коагулометрических показателей и тромбоэластографии.

Установлено, что у женщин основной группы наблюдаются признаки гиперкоагуляции, проявляющиеся укорочением АЧТВ и тромбинового времени. Концентрация фибриногена в плазме крови и активность фактора Виллебранда у женщин с УПР превышает значение этого показателя по сравнению с пациентками контрольной группы. Одновременно отмечается повышение фибринолитической активности и увеличение концентрации РФМК. Данные тромбоэластографии подтвердили выявленные изменения, продемонстрировав увеличение показателя LY30. Сочетание этих изменений свидетельствует о наличии признаков хронического ДВС-синдрома.

При анализе показателей коагулограммы в зависимости от исхода УПР (своевременные или преждевременные роды) существенных отличий установлено не было.

Нами было проведено изучение особенностей показателей гемостаза в зависимости от срока преждевременных родов (22-32 и 33-36 недель гестации). Обнаружено, что при поздних преждевременных родах наблюдается более низкая концентрация фибриногена и Д-димера, чем при исходе УПР в своевременные роды или в преждевременные роды в 22-32 недели.

Принципиально важным было выявление особенностей состояния гемостаза у женщин с УПР в зависимости от эффективности лечения, то есть при наступлении родов до или после 48 часов от начала терапии УПР. Этот период определяет успешность проведения и завершения профилактики РДС. Эффективность лечения УПР ассоциировалась с более продолжительным АЧТВ, более низким значением концентрации фибриногена и Д-димера в плазме крови. Выявленные изменения подтверждаются данными тромбоэластографии, согласно которым у женщин с эффективной терапией УПР наблюдается меньшая прочность сгустка крови.

Таким образом, развитие УПР, особенно в 22-32 недели гестации, а также при наступлении преждевременных родов в первые 48 часов от начала лечения сопровождается признаками хронического ДВС-синдрома в фазе гиперкоагуляции.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения клинического применения лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз (антикоагулянтов и дезагрегантов), в профилактике УПР у женщин группы риска и в терапии УПР. По данным литературы, использование гепаринов и аспирина при «больших» акушерских синдромах и аутоиммунных заболеваниях у беременных может способствовать профилактике преждевременных родов [185, 307].

При помощи ROC-анализа проведено исследование прогностической значимости рутинных показателей коагулограммы и показателей тромбоэластограммы в отношении прогнозирования исхода УПР. Установлено отсутствие прогностической значимости для этих показателей.

В нашем исследовании впервые изучены закономерности изменения показателя резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC). Установлено значительное снижение этого показателя в группе женщин с УПР и исходом в преждевременные роды. В результате проведения ROC-анализа доказана прогностическая значимость этого показателя. Так, при резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC) менее 0,94 прогнозируются преждевременные роды с точностью 75,6% и специфичностью 85,7% (получен патент на изобретение).

Изменения состояния гемостаза при ряде патологических процессов ассоциировано с полиморфизмом генов. В связи с этим нами проведено исследование полиморфизма генов системы гемостаза и «сосудистой стенки» у женщин со своевременными и преждевременными родами в популяции Ивановской области.

Полученные нами данные подтверждают факт низкой распространенности полиморфных локусов генов II и V плазменных факторов свертывающей системы крови – F2 и F5 в человеческой популяции [13, 46]. Согласно данным литературы частота мутации G1691A в гене фактора V в европеоидной популяции составляет 5–7 %, мутации G20210A в гене *FII* 1–2 % [292, 293]. Гетерозиготными носителями Лейденской мутации является в среднем 5-8% европейского населения, гомозиготы встречаются редко (примерно 1:1600). Лейденская мутация практически не встречается в популяциях Африки и Азии [40]. В нашем исследовании мутация в гене протромбина была отмечена в сходном проценте случаев у женщин всех групп: две пациентки контрольной группы (2,74%) и 3 пациентки с УПР (2,91%) являлись гетерозиготными носительницами аллеля *FII*20210A. Лейденская мутация была выявлена только у женщин контрольной группы в гетерозиготной форме (5,48%).

Частота аллеля *FVII* 10976A во всех группах исследования была сходной. Однако в группе пациенток с угрожающими и свершившимися преждевременными родами частота гомозиготного генотипа по аллелю *FVII* 10976A была достоверно выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности (4,0 и 2,78% соответственно, $p=0,031$, OR (0,20-10,71)). Проконвертин – белок, регулирующий свертывание крови в качестве активатора факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9) в присутствии витамина K. Мутация гена проконвертина определяет снижение его экспрессии на 30 % и, соответственно, пониженный уровень белка F7 является защитным фактором в развитии инфаркта миокарда и тромбозов, но, с другой стороны, вероятность кровотечений повышается [40]. Необходимо представлять, что система гемостаза представляет собой совокупность биохимических процессов, которые в норме уравновешены и обеспечивают жидкое состояние крови, поддержание ее нормальных реологических свойств, предупреждение и остановку кровотечений. Смещение данного равновесия повышает риск или кровотечений, или тромбообразования. Вероятно, гомозиготный генотип женщины по мутантному варианту гена проконвертина является протективным фактором в

отношении развития тромбозов, но увеличивает риск кровотечений, что негативно сказывается на маточно-плацентарном кровообращении и пролонгации беременности. Наши данные согласуются с последним исследованием, проведенным в Российской Федерации, где показано, что гетеро- и гомозиготные носительницы аллельного варианта *F7 10976A* значительно чаще наблюдаются среди беременных с преждевременными родами [60]; а генотип *F7 10976GA* является фактором риска развития ретрохориальной гематомы в I триместре беременности [12].

О повышенном риске развития кровотечений у пациенток с угрожающими преждевременными родами по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности свидетельствуют результаты анализа распределения генных и генотипических частот по локусу *F13A1 G103T*. Частота встречаемости мутантного аллеля *F13A1 T* в контрольной группе была достоверно выше, чем у пациенток с УПР (38,36 и 25,24% соответственно, $p=0,015$, OR (0,34-0,86)), а также у пациенток с реализовавшимися преждевременными родами (38,36 и 23,00% соответственно, $p=0,015$, OR(0,27-0,85)). Обращает на себя внимание факт, что гетерозиготное носительство варианта *F13A1 T* во всех обследованных группах было сходным, однако, гомозиготное носительство аллеля *F13A1 T* у женщин контроля практически в четыре раза превышало аналогичный показатель у пациенток с УПР.

Ген *F13A1* кодирует белок – фибринстабилизирующий фактор, ответственный за конечную стадию в каскаде свертывания крови. При генотипе *F13A1 T/T* изменяется способность белка «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки становятся более тонкими и нестабильными, что повышает риск кровотечений [40]. В литературе есть данные, что при оценке риска тромбоэмболии и инфаркта миокарда особое внимание уделяется генам коагуляционных факторов крови 7 и 13 (*F7*, *F13*), изменения в которых в большинстве случаев направлены на обеспечение защитного эффекта; снижение активности данных факторов способствует уменьшению тромбообразования [176], следовательно, уменьшению

тромбофилических осложнений беременности. Однако, достоверное накопление соответствующих аллельных вариантов генов *F7* и *F13*, особенно в гомозиготной форме, у женщин с УПР позволяет расценивать данный факт, как генетическую составляющую повышенного риска нарушения плацентарного кровообращения, развития кровотечения и досрочного прерывания беременности.

Частота присутствия в генотипе женщины аллеля А гена фибриногена повышается от контрольной группы, к группе пациенток с УПР, но родившими своевременно, и группе пациенток с предшествующей и реализовавшейся угрозой, однако разница статистически не достоверна. Тем не менее, частота гетерозиготного носительства неблагоприятного аллеля у женщин с досрочным прерыванием беременности в 1,5 раза превышает таковую в контрольной группе.

Следует отметить, что частота встречаемости аллеля *FGB* -455А, ассоциированного с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена и склонностью к тромбообразованию, в Ивановской популяции превышает таковую в других европейских популяциях (около 20%) и составляет у женщин с физиологическим течением беременности 28,43%, у пациенток, родивших преждевременно – 32,69%.

Анализ генных и генотипических частот по гену серпина (ингибитор активатора плазминогена-1, *PAI-1* -675 5G/4G) показал следующее. Частота встречаемости негативного аллеля 4G у женщин с УПР выше, чем у женщин контрольной группы, хотя разница статистически не достоверна (54,29 и 61,88% соответственно). Однако, частота генотипа *PAI-1* -675 5G/5G, не ассоциированного с нарушением фибринолитической системы крови и повышением риска тромбозов, у женщин с физиологическим течением беременности достоверно выше, чем у пациенток с УПР (28,57 и 14,85% соответственно, $p=0,032$, OR (0,21-0,93). Следовательно, суммарное гомо- и гетерозиготное носительство неблагоприятного аллеля в гене серпина при угрозе досрочного прерывания беременности существенно превышает таковое при физиологическом течении беременности. Роли ингибитора активатора плазминогена I типа в последнее время уделяется большое внимание как при

соматической патологии человека, так и при нарушении репродуктивной функции [11, 19, 26, 30, 41, 70]. Причем, полиморфизм *PAI-1* 675 4G в структуре предрасположенности к осложненному течению беременности относят не к этноспецифическим, а к общим генам, проявляющим свою негативную роль у женщин разной расовой принадлежности [15]. Как известно, ингибитор активатора плазминогена образуется в клетках эндотелия, гепатоцитах, может высвобождаться из тромбоцитов в неактивной форме. Концентрация его зависит, в частности, от количества гуаниловых нуклеотидов в промоторной области гена серпина. При наличии пяти нуклеотидов (аллель 5G) с промотором гена может связываться как активатор, так и репрессор, а при варианте 4G – только активатор. В результате полиморфный вариант 4G сопровождается усиленной работой гена, повышением уровня *PAI-1* и снижением активности фибринолитической системы крови [212, 222, 248].

Анализ распределения частот полиморфных вариантов в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (*ITGA2*, $\alpha 2$ интегрин) показал, что в ивановской популяции частота встречаемости аллеля *ITGA2* 807T сопоставима с таковой в европейских популяциях (около 40%). Аллель T ассоциирован с изменением свойств рецепторов тромбоцитов, увеличением скорости их склеивания и повышением риска возникновения тромбофилии, развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбоэмболии, особенно в молодом возрасте [187]. В нашем исследовании частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа *ITGA2* 807C/C у женщин с физиологическим течением беременности и пациенток, у которых беременность осложнилась угрозой прерывания, но роды были своевременными, была приблизительно одинаковой (41,38 и 40,00% соответственно). Однако, доля гомозиготных носительниц по условно «здоровому» аллелю *ITGA2* 807C среди пациенток с досрочным прерыванием беременности составила 91,67%, что достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе (41,38%, $p=0,093$, OR (1,77-137,4)) и в группе женщин с угрозой прерывания, родивших своевременно (40,00%, $p=0,003$, OR (1,77-154,1)). Интересные результаты получены для гена

ITGA2 (α -2-интегрин) C807T. При анализе на носительство мутантного аллеля для данного гена не получено статистически достоверной разницы для женщин основной и контрольной групп (выявлялся примерно в равном проценте случаев – 66 и 60% соответственно), в то время как наличие гомо- и гетерозиготных мутаций достоверно отличались у пациенток исследуемых групп.

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 достоверно чаще, чем женщины с физиологической 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 [77]. Полученные результаты позволяют предположить причастность аллелей *AGT* 704C и *AGT* 521T к повышенному риску недонашивания беременности.

При изучении полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1-ого типа (*AGTR1*) было показано, что генные частоты аллеля «дикого» типа *AGTR1* 1166A и аллеля *AGTR1* 1166C, усиливающего экспрессию гена, у женщин с угрозой прерывания беременности и физиологическим течением беременности были сходны. Достоверное снижение частоты встречаемости полиморфного варианта *AGTR1* 1166C было отмечено у пациенток 2-й подгруппы по сравнению женщинами 1-й подгруппы (16,00% и 33,33% соответственно, $p=0,028$, $OR=0,38$ [0,15-0,96]). Гомозиготное носительство аллеля *AGTR1* 1166C было выявлено у 10,0% женщин контрольной группы и 1-й подгруппы при отсутствии такого генотипа у пациенток, родивших преждевременно.

Анализ генных и генотипических частот по полиморфизму *AGTR2* G1675A у женщин контрольной группы, основной группы в целом и пациенток обеих подгрупп не выявил статистически значимых отличий. Следует отметить, что в Ивановской популяции частота аллеля *AGTR2* 1675A у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией составляет 40,91%, у пациенток с угрозой

прерывания беременности – 50,0%, что сопоставимо с данными по другим европейским популяциям (50,0%) [187].

В гене альдостерон синтазы частота гомозиготного носительства аллеля «дикого» типа у женщин с физиологическим течением беременности превышала таковую у женщин с угрозой ПР, однако разница не была статистически значимой. Достоверно чаще в группе пациенток с угрожающими ПР по сравнению с контрольной группой отмечался гетерозиготный генотип *CYP11B2* -344C/T (42,27% и 26,56% соответственно, $p=0,041$, $OR=2,02$ [1,02-4,02]). Полиморфизм *CYP11B2* C(-344)T связан с заменой цитозина на тимин в -344-м положении нуклеотидной последовательности в регуляторной области гена альдостерон синтазы. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1 – регулятора экспрессии данного гена. Аллель T определяет повышенную экспрессию гена, усиливает продукцию альдостерона, который способствует задержке натрия во внеклеточном пространстве, а вместе с ним и воды и, следовательно, способствует развитию артериальной гипертензии и гипертензивных расстройств при беременности. Генные и генотипические частоты в гене гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3 (полиморфизм *GNB3* C825T) у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими ПР были статистически неотличимы и сопоставимы с частотами в других европейских популяциях [187]. Обращает внимание практически идентичная частота негативного аллеля *GNB3* 825T у женщин контроля и основной группы (25,36% и 26,50% соответственно), а также практически идентичное распределение генотипических частот. Данный аллель определяет синтез укороченного G-белка, что негативно сказывается на работе трансмембранных рецепторов и передаче внутриклеточных сигналов. Есть сведения об ассоциации данного аллеля с развитием артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа [77]. Возможно, критерии отбора при формировании групп наблюдения, исключаящие тяжелую экстрагенитальную патологию (хроническая

артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет I и II типов и др.), оказали влияние на полученные результаты.

Анализ полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у женщин с физиологическим течением беременности и своевременными родами и пациенток с угрожающими ПР показал отсутствие в данных группах различий частот встречаемости аллелей и генотипов по исследованным полиморфным сайтам (*NOS3* -786 T/C и *NOS3* G894T).

Суммируя данные молекулярно-генетического исследования, следует отметить, что имеет место накопление в генотипе пациенток с угрожающими преждевременными родами полиморфных вариантов генов системы гемостаза, вероятно, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения фибринолитической активности крови и формирования предрасположенности к кровотечению. Полиморфизмы генов, негативно влияющие на состояние сосудистой стенки, широко распространены у женщин в популяции Ивановской области. Ряд из них достоверно чаще встречается у пациенток с угрожающими ПР. Вероятно, это вносит определенный вклад в течение гестационного процесса и может быть причастно к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и развитию угрожающих ПР. Вместе с тем, следует учитывать, что реализация неблагоприятного генетического фона сопряжена с участием определенных внешнесредовых факторов, комбинация которых индивидуальна. Это диктует необходимость продолжения дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Таким образом, в результате комплексного клинического, эпидемиологического и лабораторного обследования беременных получены новые данные о факторах риска УПР, особенностях функции системы гемостаза и некоторых новых генетических факторах этого заболевания.

В современных условиях по результатам поперечного и продольного социально-гигиенического исследования выявлены факторы риска УПР, связанные с социальными и клинико-анамнестическими особенностями, а также с течением настоящей беременности.

Доказано, что система гемостаза при УПР функционирует в условиях дисбаланса про- и антикоагулянтных механизмов с тенденцией к гиперкоагуляции и появлением лабораторных признаков хронического ДВС-синдрома. Активность прокоагулянтных механизмов наиболее повышена при исходе УПР в ПР, особенно при возникновении ПР в первые 48 часов от начала токолитической терапии.

При исследовании полиморфизма генов системы гемостаза и «сосудистой стенки» получены данные о том, что полиморфизмы, ассоциированные со снижением свертывания крови, обладают протективным эффектом в отношении возникновения УПР и ПР (в генах *F13A1* и *PAI-1*).

Полученные данные о факторах риска УПР позволяют формировать группу риска беременных по развитию УПР, начиная с ранних сроков беременности. Данные об особенностях функционирования системы гемостаза и роли полиморфизмов отдельных генов обосновывают перспективность изучения эффектов антикоагулянтов и дезагрегантов при лечении УПР.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного сплошного продольного клинико-эпидемиологического исследования уточнены факторы риска угрожающих преждевременных родов в современных условиях. Основными факторами риска являются **социальные факторы**: недостаточная площадь жилья как причина семейных конфликтов (ОШ 4,54), частое психическое напряжение на работе (ОШ 1,64), недостаточно благоприятные материально-бытовые условия (ОШ 1,64), запыленность на рабочем месте (ОШ 1,58); **клинико-анамнестические факторы**: УПР при предыдущих беременностях (ОШ 21,6), низкая медицинская активность (ОШ 3,9), язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки (ОШ 3,43), наличие медицинских абортов в анамнезе (ОШ 2,41), самооценка состояния здоровья как недостаточно хорошего (ОШ 1,6), отсутствие контрацепции до беременности (ОШ 1,5); **особенности течения настоящей беременности**: ЗРП (ОШ 3,9), угрожающий выкидыш (ОШ 3,64), существующая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией (ОШ 3,51), преэклампсия (ОШ 3,43), ФПН (ОШ 1,81).
2. У пациенток с угрожающими преждевременными родами выявляются сдвиги в системе регуляторных газов: увеличение продукции оксиды азота и уменьшение образования сероводорода. Пролонгирование беременности при проведении токолитической терапии на 2 суток и более ассоциировано с усиленной продукцией сероводорода по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 ч от начала терапии.
3. Для беременных с угрожающими преждевременными родами по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью характерны изменения состояния гемостаза, проявляющиеся тенденцией к гиперкоагуляции (укорочение АЧТВ и тромбинового времени, увеличение активности фактора Виллебранда) и усилению фибринолиза (повышение фибринолитической активности, увеличение концентрации РФМК и

показателя LY30 по данным тромбоэластографии), что в совокупности может быть проявлением хронического ДВС-синдрома.

4. У женщин с угрожающими преждевременными родами в случаях, когда токолитическая терапия была эффективной и беременность пролонгировалась на 48 часов или более, отклонения показателей гемостаза были менее выраженными (более продолжительное АЧТВ, более низкая концентрация фибриногена и Д-димера в плазме крови, меньшая прочность сгустка крови по данным тромбоэластографии) по сравнению с женщинами, у которых беременность завершилась преждевременными родами в течение менее 48 часов от начала лечения.
5. У пациенток с угрожающими преждевременными родами частота встречаемости гомозиготного генотипа Т/Т гена *F13A1* и генотипа 5G/5G гена *PAI-1-675* была меньше, чем в контрольной группе. У женщин с угрожающими преждевременными родами, у которых беременность завершилась преждевременными родами, реже встречался гомозиготный генотип Т/Т гена *ITGA2* и чаще генотип С/С.
6. Показатель резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С в плазме крови беременных женщин с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в сроках гестации 24-34 недели 0,94 или менее является прогностическим критерием ПР с точностью 75,6 %, специфичностью 85,7 %, чувствительностью 66,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке на учет беременных женщин необходимо выделять группу риска на возникновение угрожающих преждевременных родов с учетом следующих факторов риска: социальные факторы (недостаточная площадь жилья как причина семейных конфликтов, частое психологическое напряжение на работе, недостаточно благоприятные материально-бытовые условия, неблагоприятный профессиональный фактор (запыленность)) и клинико-анамнестические факторы (УПР в анамнезе, низкая медицинская активность, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, наличие медицинских аборт в анамнезе, самооценка состояния здоровья как недостаточно хорошего, отсутствие контрацепции до беременности). По мере прогрессирования беременности дополнительными факторами риска угрожающих преждевременных родов являются: ЗРП, угроза прерывания данной беременности до 22 недель, существующая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией, преэклампсия, ФПН.
2. Для прогнозирования исхода беременности у женщин с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в сроках гестации 24-34 недели рекомендуется до начала сохраняющей терапии в плазме крови определять показатель резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину С и при его значении, равном 0,94 или менее, прогнозировать преждевременные роды. Используя полученные данные, следует оптимизировать организационно-лечебные мероприятия для обеспечения наиболее благоприятного исхода преждевременных родов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВПГ	вирус простого герпеса
ВУИ	внутриутробное инфицирование
ДИ	доверительный интервал
ЗРП	задержка развития плода
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	иммуноферментный анализ
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПИ	протромбиновый индекс
ПКГД	психологический компонент гестационной доминанты
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР	преждевременные роды
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РДС	респираторный дистресс синдром
РФМК	растворимые фибриномономерные комплексы
СР	своевременные роды
УПР	угрожающие преждевременные роды
ФПН	фетоплацентарная недостаточность
ЦМГ	цитомегаловирус
АСЕ	ангиотензинпревращающий фермент
APC	антикоагулянтная система протеина С
FVL	V фактор свертывания крови
NO	оксид азота
РС	протеин С

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдулраб, А. С. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Абдулраб Ахмед Салех. – М., 2006. – 22 с.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- 1080 с.
3. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В. Ф. Долгушина, В. С. Чулков, Н. К. Вереина, С. П. Синицин // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 33–39.
4. Ахмедова, Е. М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 // Ахмедова Елена Магомедсаидовна. – М., 2003. – 20 с.
5. Байбарина, Е. Н. Исходы беременности в сроки 22-27 нед в медицинских учреждениях Российской Федерации / Е. Н. Байбарина, З. Х. Сорокина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 17–20.
6. Баймурадова, С. М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Баймурадова Седа Майрабековна. – М., 2007. – 46 с.
7. 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.
8. Батрак, Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 10–14.
9. Башмакова, Н. В. Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома / Н. В. Башмакова, Н. В. Путилова, Л. А. Крысова. – Екатеринбург, 2007. – 190 с.
10. Бебякова, Н. А. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота / Н. А.

- Бебякова, А. В. Хромова, О. М. Феликсова // Медицинские науки. – 2013. – № 12(2). – С. 176–179.
11. Близнецкая, С. Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Близнецкая Софья Леонидовна. – М., 2009. – 26 с.
12. 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.
13. Васильев, С. А. Роль наследственности в развитии тромбозов / С. А. Васильев, В. Л. Виноградов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 32–40.
14. Воробьева, Ю. С. Клинико-патогенетическое значение исследования показателей продукции оксида азота и эндотелиальной функции у женщин с угрозой преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Воробьева Юлия Сергеевна. – Иваново, 2005. – 24 с.
15. Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: дис. ... канд. мед. наук: 03.02.07 / Ворожищева Анна Юрьевна. – Томск, 2014. – 162 с.
16. Выживаемость и актуальные перинатальные технологии при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н. В. Башмакова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 4–7.
17. Гамыркина, Д. Р. Генетические полиморфизмы, обуславливающие гиперкоагуляцию, как возможная причина привычного невынашивания беременности / Д. Р. Гамыркина, Н. А. Воробьева // Актуальные вопросы трансфизиологии и клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 398–400.
18. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
19. Генетические факторы развития преэклампсии / И. Н. Фетисова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 13–16.

20. Генетические факторы риска акушерских осложнений при самопроизвольной беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий / Н. В. Александрова, А. Е. Донников, О. Р. Баев, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 2. – С. 16–23.
21. Гмошинская, М. В. Изучение пищевого поведения беременных женщин в Москве / М. В. Гмошинская, И. Я. Конь // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 115–118.
22. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 4–9.
23. Гуреев, В. В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза / В. В. Гуреев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 17-1, № 4(123). – С. 5–12.
24. Гуркина, Е. Ю. Нарушения питания у беременных женщин / Е. Ю. Гуркина, С. А. Зорина // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 6. – С. 37–39.
25. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4–10.
26. Демин, Г. С. Анализ ассоциации полиморфизма генов «сосудистой системы» и «эндотелиальной дисфункции» с развитием преэклампсии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.03 / Демин Григорий Сергеевич. – М., 2008. – 25 с.
27. Дистлер, В. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: пер. с нем. / В. Дистлер, А. Рин, под ред. В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 416 с.
28. Добряков, И. В. Перинатальная психология / И. В. Добряков. – СПб.: Питер, 2010. – 234 с.
29. Зарудская, О. М. Ассоциация полиморфизма FV 1691G/A с развитием синдрома задержки роста плода / О. М. Зарудская // Вестн РГМУ. – 2013. – Спец. вып. 2. – С. 183–184.

30. Заварин, В. В. Полиморфизм модулирующих эндотелий-зависимую вазодилатацию генов при гестозе / В. В. Заварин, О. В. Радьков, М. Н. Калинин // Верхневолжский медицинский журнал. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 20–22.
31. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П. А. Кирющенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 34–37.
32. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями / М. В. Хруслов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 2. – С. 6–12.
33. Капанадзе, М. Ю. Сочетание наследственного дефицита антитромбина III и антифосфолипидного синдрома у беременных с рецидивирующими тромбозами в анамнезе / М. Ю. Капанадзе // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 57–58.
34. Касапова, Е. Н. Распределение аллелей гена GPIIIa среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца / Е. Н. Касапова, А. В. Иткес, Т. Ю. Зотова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2006. – № 3. – С. 69–75.
35. 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.
36. Клиническое наблюдение. Пролонгирование беременности с благоприятным исходом у пациентки с критическим тромбозом аортального протеза / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 126–130.
37. Кох, Н. В. Генетические аспекты в этиологии и фармакотерапии артериальной гипертонии / Н. В. Кох, Г. И. Лифшиц // Справочник заведующего КДЛ. – 2015. – № 5. – С. 13–21.

38. Литманович, К. Ю. Проблемы безопасности и эффективности гемотрансфузионной терапии / К. Ю. Литманович, Е. А. Селиванов, И. Г. Дуткевич // Эфферентная терапия. – 2006. – Т.10, № 3. – С. 37–47.
39. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. – М.: Триада Х, 2007. – 450 с.
40. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 1064 с.
41. Мальцева, Л. И. Генетические факторы риска развития гестоза у первородящих женщин / Л. И. Мальцева, Т. В. Павлова // Практическая медицина. – 2011. – № 5. – С. 111–113.
42. Малышкина, А. И. Факторы риска самопроизвольного прерывания беременности / А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // Медицинский совет. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 46–49.
43. Малышкина, А. И. Генетические маркеры предрасположенности к быстрому росту лейомиомы матки / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ж. А. Дюжев // Проблемы репродукции. – 2012. – Специальный выпуск. – С. 188–189.
44. Малышкина, А. И. Характер экспрессии CD46 и CD55 моноцитами при угрожающих преждевременных родах / А. И. Малышкина, Н. В. Крошкина, Л. М. Салахова // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 2–3. – С. 280.
45. 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.
46. Медяникова, И. В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбогеморрагическими 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.

- 47.Минушкина, Л. О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: автореф. дис....д-ра мед. наук: 14.00.06 / Минушкина Лариса Олеговна. – М., 2008. – 48 с.
- 48.Мозговая, Е. В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия / Е. В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. LII, Вып. 2. – С. 25–34.
- 49.Молекулярно-генетические предикторы эффективности токолитической терапии в пролонгировании беременности при угрожающих преждевременных родах / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 27–34.
- 50.Момот, А. П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цывкина // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 4–9.
- 51.Назаренко, М. С. Полиморфные варианты гена эндотелиальной синтазы оксида азота и риск невынашивания беременности / М. С. Назаренко, О. Ю. Боткина, В. П. Пузырев // Молекулярная медицина. – 2012. – № 4. – С. 58–61.
- 52.Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе / Г. М. Савельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 5–9.
- 53.Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 784 с.
- 54.Особенности пищевого поведения беременных женщин / А. И. Малышкина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 73–75.
- 55.Павлова, Т. В. Клиническое значение генетически опосредованного риска развития гестоза у первобеременных женщин: автореф. дис....канд. мед. наук: 14.01.01 / Павлова Татьяна Валерьевна. – Казань, 2012. – 24 с.

56. Пат. 2561594 Российская Федерация, МПК G01 N 33/53. Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах / Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Салахова Л.М.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 214125408, заявл. 24.06.14, опубл. 27.08.15, Бюл. № 24.
57. Пат. 2367446 Российская Федерация, МПК А61 К 31/716, А61 Р 7/02, А61 Р 15/00. Способ профилактики тяжелых осложнений беременности у пациенток с тромбофилией / Путилова Н.В., Крысова Л.А., Башмакова Н.В., Сивова М.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – № 2008111778, заявл. 27.03.08, опубл. 20.09.09, Бюл. № 26.
58. Пат. 2429748 Российская Федерация, МПК G01 N 33/49. Способ прогноза осложнений беременности у пациенток с тромбофилией / Путилова Н.В., Башмакова Н.В., Мазуров А.Д.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – № 2010129723, заявл. 15.07.10, опубл. 20.09.11. Бюл. № 26.
59. Пахомя Н. С. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев, А. В. Шаханов // Земский Врач. – 2014. – № 3–4(24). – С. 21–24.
60. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами / Т. Е. Белокриницкая [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 3(62). – С. 14–17.
61. Полная гистосовместимость матери и плода как один из факторов преждевременных родов и плацентарной недостаточности / О. В. Хорошкеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С. 103–106.

62. Преждевременный разрыв плодных оболочек: клиническое руководство / О. Р. Баев [и др.]. – М.: ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 2013. – 35 с.
63. Преждевременные разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения / О. В. Макаров [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 42–48.
64. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению: информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордянц. – М.: Медиабюро StatusPraesens, 2011. – 20 с.
65. Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол) / Г. Т. Сухих [и др.]. – М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014. – 35 с.
66. Преждевременные роды: методическое письмо / З. С. Ходжаева [и др.]. – М., 2012. – 30 с.
67. Преэклампсия / под ред. Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.
68. Применение блокатора окситоциновых рецепторов – атозибана для торможения спонтанной родовой деятельности / О. Р. Баев, О. А. Козлова, О. В. Тысячный, Е. А. Усова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 5–11.
69. Причины невынашивания беременности / И. А. Аполихина, М. Г. Шнейдерман, Т. А. Тетерина, Е. А. Горбунова // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 60–65.
70. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмом генов тромбофилии / Е. М. Шифман [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – № 1. – С. 24–28.
71. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов / О. В. Макаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 19–24.

72. Прохоров, Б. Б. Социальная стратификация общества и здоровье населения / Б. Б. Прохоров // Проблемы прогнозирования. – 2009. – № 3. – С. 112–132.
73. Путилова, Н. В. Патогенетические основы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с врожденной и приобретенной тромбофилией: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Путилова Наталья Викторовна. – Челябинск, 2011. – 47 с.
74. Путилова, Н. В. Способ профилактики и коррекции гестационных осложнений у пациенток с дефектами гемостаза: медицинская технология / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, М. В. Сивова. – Екатеринбург, 2011. – 20 с.
75. Радзинский, В. Е. Безопасное акушерство / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 12–16.
76. Радзинский, В. Е. Преждевременные роды / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 16–19.
77. Радьков О.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения артериальной гипертензии у беременных: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.01.01, 14.03.03 / Радьков Олег Валентинович. – М., 2012. – 48 с.
78. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / И. О. Буштырева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 13–18.
79. Роль наследственной вариабельности генов эндотелиальной дисфункции в развитии гестационных осложнений / Е. А. Трифонова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 90–90.
80. Румянцева, В. П. Лейкоциты децидуальной ткани: состав, функции, роль в развитии беременности и инициации родовой деятельности / В. П. Румянцева, В. Н. Верясов, О. Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 51–57.
81. Савельева, Г. М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве / Г. М. Савельева // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 10–15.

82. Салов, И. А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе / И. А. Салов, Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 6. – С. 4–9.
83. Серов, В. Н. Инфекция в акушерстве и гинекологии / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 23–28.
84. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды / В. М. Сидельникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 234 с.
85. Сидельникова, В. М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 447 с.
86. Сидельникова, В. М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов / В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 43–47.
87. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: МИА, 2010. – 536 с.
88. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием / В. М. Сидельникова. – М.: Медпресс-информ, 2011.
89. Современные взгляды на проблему преждевременного излития вод при недоношенной беременности (факторы риска, диагностика, акушерская тактика) / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, Ю. И. Набережнев, Н. И. Лысый // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 17–23.
90. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией / А. В. Арутюнян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, Вып. 4. – С. 90–98.

91. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, П. А. Кузнецов, В. В. Романовская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 10–15.
92. Современные проблемы преждевременных родов / Г. М. Савельева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 52–59.
93. Спиридонова, М. Г. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности / М. Г. Спиридонова, Е. А. Трифонова, С. В. Фадюшина // Медицинская генетика. – 2007. – № 7. – С. 38–42.
94. Стрюк, Р. И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность: руководство для врачей / Р. И. Стрюк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 308 с.
95. Сухих, Г. Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности / Г. Т. Сухих, Л. В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 128–136.
96. Тетруашвили, Н. К. Программа обследования и предгестационной подготовки пациенток с привычным выкидышем / Н. К. Тетруашвили, А. А. Агаджанова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 6. – С. 87–91.
97. Токова, З. З. Материнская смертность при преждевременных родах // З. З. Токова, Н. К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 97–101.
98. Третьякова, Т. Б. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации / Т. Б. Третьякова, Н. В. Башмакова, Н. С. Демченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 6. – С. 18–20.
99. Тромбгеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / под ред. А. Д. Макацария. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
100. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика / А. Н. Смирнов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 17. – С. 896.

101. Тромботические состояния в акушерской практике / под ред. Ю. Э. Доброхотовой, А. А. Щёголева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
102. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога / А. С. Волкова [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 79.
103. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С. 22.
104. Угроза преждевременных родов: верификация диагноза / О. Б. Панина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 26–30.
105. Участие провоспалительных цитокинов амниотической жидкости в регуляции уровня оксида азота при преждевременных родах / Н. А. Друккер [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 4–7.
106. Фетисова, И. Н. Наследственные факторы при различных формах нарушения функции супружеской пары / И. Н. Фетисова, Л. В. Посисеева, А. В. Поляков. – Иваново: Изд-во «Иваново», 2009. – 240 с.
107. Финковский, А. В. Генетические и иммунологические аспекты плацентарной недостаточности в ранние сроки гестации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Финковский Аркадий Владимирович. – М., 2005.
108. Хломов, К. Д. Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности у женщин с угрозой прерывания / К. Д. Хломов, С. Н. Еникопов // Сибирский психологический журнал. Клиническая (медицинская) психология. – 2007. – № 26. – С. 148–153.
109. Ходжаева, З. С. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод / З. С. Ходжаева, В. М. Сидельникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 47–50.

110. Ходжаева, З. С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины (клиническая лекция) / З. С. Ходжаева // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 12–16.
111. Частота встречаемости полиморфизмов генов наследственной тромбофилии по результатам исследований пациентов, обратившихся в генетическую лабораторию / Н. К. Дегемерзанова [и др.] // Генетика. – 2014. - № 3–4(20-21). – С. 60–62.
112. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории курской области / М. В. Хруслов [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3(59). – С. 35–38.
113. 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.
114. Эндогенные кардиотонические стероиды: клинические перспективы / О. В. Федорова, Л. С. Коростовцева, Дж. И. Шапиро, А. Я. Багров // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 220–232.
115. Эритроциты, тромбоциты как индикаторы течения беременности, родов и состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (Обзор литературы) / В. И. Циркин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 15–25.
116. Юдаева, Л. С. Тромбогеморрагические осложнения во время беременности и родов у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани / Л. С. Юдаева, А. Д. Макацария // Русский медицинский журнал. – 2006. – Спец. выпуск. – С. 11–16.
117. A history of prior preeclampsia as a risk factor for preterm birth / B. D. Connealy [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2014. – Vol. 31, № 6. – P. 483–488.
118. A role for voltage-gated, but not Ca²⁺-activated, K⁺ channels in regulating spontaneous contractile activity in myometrium from virgin and pregnant rats / P. I. Aaronson [et al.] // British journal of pharmacology. – 2006. – № 147. – P. 815–824.

119. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi, R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / R. Abdel-Raoufabdel-Aziz Afifi, D. K. Ali, H. M. Talkhan // *J. Egypt Soc. Parasitol.* – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 125–132.
120. Activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden and pregnancy / P. G. Lindqvist [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 361–366.
121. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study / L. C. Chappel [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 1002–1009.
122. Al-Magableh, M. R. Mechanism of vasorelaxation and role of endogenous hydrogen sulfide production in mouse aorta / M. R. Al-Magableh, J. L. Hart // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2011. – Vol. 383. – P. 403–413.
123. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity / R. Kessous [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013. - Vol. 209, № 4. – P. 368.
124. An evolutionary genomic approach to identify genes involved in human birth timing / J. Plunkett [et al.] // *PLoS Genet.* – 2011. – Vol. 7. – e1001365.
125. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis / R. Lin [et al.] // *Ann Hum Genet.* – 2012. – Vol. 76, № 5. – P. 377–386.
126. Antenatal consultations for preterm labour: how are future mothers reassured? / N. Gaucher, S. Nadeau, A. Barbier, A. Payot // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2018. – Vol. 103, № 1. – F36–F42.
127. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study / N. Mevorach-Zussman, A. Bolotin, H. Shalev [et al.] // *J. Med. Perinat.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 495–501.
128. Arngrimsson, R. Evidence for a familial pregnancy-induced hypertension locus in the eNOS-gene region / R. Arngrimsson, C. Hayward, S. Nadaud // *Am. J. Hum. Genet.* – 1997. – Vol. 61. – P. 354–362.

129. Arck, P. C. Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters / P. C. Arck // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – Vol. 46, № 2. – P. 117–123.
130. Association between depression and abuse by partners of women attending general practice: descriptive, cross sectional survey / K. Hegarty, J. Gunn, P. Chondros, R. Small // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328, № 7440. – P. 621–624.
131. Association between preterm birth and its subtypes and maternal sociodemographic characteristics during the post-transitional phase in a developing country with a very high human development index / B. M. Araya, M. Díaz, D. Paredes, J. Ortiz // *Public Health.* – 2017. – Vol. 147. – P. 39–46.
132. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence / S. Thangaratinam [et al.] // *Br. Med. J.* – 2011. – Vol. 342. – P. 2616.
133. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring / A. C. Sujan [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 18, № 317(15). – P. 1553–1562.
134. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes / K. A. Yonkers, K. Gilstad-Hayden, A. Forray, H. S. Lipkind // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 74, № 11. – P. 1145–1152.
135. Association of Maternal Preeclampsia With Infant Risk of Premature Birth and Retinopathy of Prematurity / J. P. Shulman [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 135, № 9. – P. 947–953.
136. 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.
137. Bittar, R. E. Risk predictors for preterm birth / R. E. Bittar, M. Zugaib // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 31, № 4. – P. 203–209.

138. Björntorp, P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? / P. Björntorp // *Obes Rev.* – 2001. – Vol. 2, № 2. – P. 73–86.
139. Born Too Soon Preterm Birth Action Group / J. E. Lawn [et al.] // *Reprod Health.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – S6. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S6.
140. Brenner, B. Thrombophilia and adverse outcomes / B. Brenner // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 443–456.
141. Burdyga, T. In situ calcium signaling: no calcium sparks detected in rat myometrium / T. Burdyga, S. Wray, K. Noble // *AnnNYAcadSci.* – 2007. – Vol. 1101. – P. 85–96.
142. Carbone, J. F. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies / J. F. Carbone, R. Rampersad // *Clin. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 747–760.
143. Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses: a pilot study of stress and pregnancy / V. L. Katz [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1991. – Vol. 77, № 3. – P. 338–342.
144. Cervical HSV-2 infection causes cervical remodeling and increases risk for ascending infection and preterm birth / D. McGee [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – e0188645.
145. Cnattingius, S. The epidemiology of smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes / S. Cnattingius // *Nicotine Tob Res.* – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 125–140.
146. Coagulation factor V and thrombophilia: Background and mechanisms / K. Segers [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 98. – P. 530–542.
147. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage / Y. Nakano, T. Akechi, T. A. Furukawa, M. Sugiura-Ogasawara // *Psychol. Res. Behav. Manag.* – 2013. – Vol. 6. – P. 37–43.
148. Cohen, S. Socioeconomic status is associated with stress hormones / S. Cohen, W. Doyle, A. Baum // *Psychosomatic Medicine.* – 2006. – Vol. 68, № 3. – P. 414–420.

149. Coker, A. L. Partner violence during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes / A. L. Coker, M. Sanderson, B. Dong // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 260–269.
150. 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.
151. Contractile and vasorelaxant effects of hydrogen sulfide and its biosynthesis in the human internal mammary artery / G. D. Webb [et al.] // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* – 2008. – Vol. 324. – P. 876–882.
152. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans / P. A. Nepomnaschy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, № 10. – P. 3938–3942.
153. Cuadrado, M. J. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome / M. J. Cuadrado // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 56. – P. 194–196.
154. Cumulative psychosocial stress, coping resources, and preterm birth / S. W. McDonald [et al.] // *Arch Womens Ment Health.* – 2014. – Vol. 17, № 6. – P. 559–568.
155. Cystathionine gamma-Lyase-deficient mice require dietary cysteine to protect against acute lethal myopathy and oxidative injury / I. Ishii [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 26358–26368.
156. Dahlbäck, B. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. / B. Dahlbäck, B. O. Villoutreix // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1311–1320.
157. De Franco, E. A. Influence of interpregnancy interval on birth timing / E. A. De Franco, S. Ehrlich, L. J. Muglia // *BJOG.* – 2014. – Vol. 121, № 13. – P. 1633–1640.
158. Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature / K. Szegda, G. Markenson, E. R. Bertone-Johnson, L. Chasan-Taber // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27, № 9. – P. 960–967.

159. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator inhibitor 1 gene / A. Panahloo [et al.] // *Diabetes*. – 1995. – Vol. 44, № 1. – P. 37–42.
160. Di Renzo, G. C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor / G. C. di Renzo, L. C. Roura // *J. Perinat. Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 359–366.
161. Dhaese, I. Mechanisms of action of hydrogen sulfide in relaxation of mouse distal colonic smooth muscle / I. Dhaese, I. Van Colen, R. A. Lefebvre // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 628. – P. 179–186.
162. Dhaese, I. Myosin light chain phosphatase activation is involved in the hydrogen sulfide-induced relaxation in mouse gastric fundus / I. Dhaese, R. A. Lefebvre // *European journal of pharmacology*. – 2009. – Vol. 606. – P. 180–186.
163. Dual effect of exogenous hydrogen sulfide on the spontaneous contraction of gastric smooth muscle in guinea-pig / P. Zhao [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2009. – Vol. 616. – P. 223–228.
164. Effects of posttraumatic stress disorder on pregnancy outcomes / S. S. Rogal [et al.] // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 102, № 1–3. – P. 137–143.
165. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss / B. Brenner [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 10. – P. 1538–7836.
166. Environmental exposures and adverse pregnancy outcomes: a review of the science / K. P. Stillerman [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2008. – Vol. 15, № 7. – P. 631–650.
167. 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.
168. Epidemiological features of the perinatal risk factors and neonatal outcomes in georgia - pilot study / N. Tskimanauri, N. Khachapuridze, T. Chanadiri, S. Bakhtadze // *Georgian Med News*. – 2017. – Vol. 271. – P. 38–44.
169. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / J. M. Schaaf [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 433–450.

170. Evaluation of late adolescent pregnancies: Is late adolescence a risk factor for preterm labor? / S. Soysal [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2017. Vol. 29. – P. 1–6.
171. Evidence that hydrogen sulfide exerts antinociceptive effects in the gastrointestinal tract by activating KATP channels / E. Distrutti [et al.] // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* – 2006. – Vol. 316. – P. 325–335.
172. Expression of cystathionine beta-synthase and cystathionine gamma-lyase in human pregnant myometrium and their roles in the control of uterine contractility / X. J. You [et al.] // *PloS one.* – 2011. – № 6. – e23788.
173. Facco, F. Genetic thrombophilia and intrauterine growth retardation: a meta-analysis / F. Facco, W. You, W. Grobman // *Obstet. and Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 6. – P. 1206–1216.
174. Factors implicated in the initiation of human parturition in term and preterm labor: a review / K. Ravanos [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – Vol. 31, № 9. – P. 679–683.
175. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth--a population-based nested case-control study / L. M. Hiltunen [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 71–78.
176. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / M. Shafey [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97. – P. 635–641.
177. Fetal fibronectin for evaluation of preterm labor in the setting of cervical cerclage. / J. E. Benson [et al.] // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 11. – P. 2330–2332.
178. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan / M. Sugiura-Ogasawara [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 126–131.

179. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption / M. Procházka [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 47, № 4. – P. 297–301.
180. FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT / M. E. van Hoorn [et al.] // *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol. 197. – P. 168–173.
181. Gallyas, F. Jr. Involvement of redox-signalling in endogenous hydrogen sulfide production / F. Jr. Gallyas // *Br J Pharmacol.* – 2012. – Vol. 166, № 8. P. 2228–2230.
182. Gatta, L. A. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures / L. A. Gatta, J. A. Kuller, E. H. J. Rhee // *Obstet Gynecol Surv.* – 2017. – Vol. 72, № 8. – P. 494–499.
183. Getahun, D. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study / D. Getahun, C. V. Ananth, W. L. Kinzler // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 499–507.
184. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu [et al.] // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9832. – P. 2151–2161.
185. Greer I.A. Thrombosis in Pregnancy: Maternal and Fetal Issues.- *Lancet*, – 1999. – Vol. 353, № 9160.- P.1258-1265.
186. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat / L. Li [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2009. – Vol. 47. – P. 103–113.
187. HELIX, база медицинских знаний: <https://helix.ru/kb/item/18-022>.
188. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review / C. L. Robbins [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 285–297.
189. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase / G. Yang [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 587–590.

190. Howley, H. E. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction / H.E. Howley, M. Walker, M. A. Rodger // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – P. 694–708.
191. Hydrogen sulfide activates Ca²⁺ sparks to induce cerebral arteriole dilation. / G. H. Liang, Q. Xi, C. W. Leffler, J. H. Jaggar // *J. Physiol.* – 2012. – Vol.590, № 11.- P.2709-2720.
192. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels / A. K. Mustafa [et al.] // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 109. – P. 1259–1268.
193. Hydrogen sulfide inhibits the spontaneous and oxytocin-induced contractility of human pregnant myometrium / R. Hu [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 11. – P. 900–904.
194. Hydrogen Sulfide Inhibits L-Type Calcium Currents Depending upon the Protein Sulfhydryl State in Rat Cardiomyocytes / R. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – № 7. – e37073.
195. Hydrogen sulfide causes relaxation in mouse bronchial smooth muscle / S. Kubo, I. Doe, Y. Kurokawa, A. Kawabata // *J Pharmacol Sci.* – 2007. – Vol. 104. – P. 392–396.
196. Hydrogen Sulfide Delays LPS-Induced Preterm Birth in Mice via Anti-Inflammatory Pathways / W. Liu [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0152838.
197. Hydrogen sulphide in the hypothalamus causes an ATP-sensitive K⁺ channel-dependent decrease in blood pressure in freely moving rats / G. S. Dawe, S. P. Han, J. S. Bian, P. K. Moore // *Neuroscience.* – 2008. – Vol. 152. – P. 169–177.
198. Hydrogen sulphide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes / Y. G. Sun [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Vol. 79. – P. 632–641.
199. Hydrogen sulphide regulates intracellular pH in vascular smooth muscle cells / S. W. Lee [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 358. – P. 1142–1147.

200. Hypertension-linked mutation in the adducin alphasubunit leads to higher AP2- μ 2 phosphorylation and impaired Na⁺K⁺-ATPase trafficking in response to GPCR signals and intracellular sodium / R. Efendiev [et al.] // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 95, № 11. – P. 1100–1108.
201. Hughes, M. N. Making and working with hydrogen sulfide: The chemistry and generation of hydrogen sulfide in vitro and its measurement in vivo: a review / M. N. Hughes, M. N. Centelles, K. P. Moore // *Free radical biology & medicine.* – 2009. – Vol. 47. – P. 1346–1353.
202. Individualizing the risk for preterm birth: an overview of the literature / M. van Os [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 435–442.
203. Inheritance and perinatal consequences of inherited thrombophilia in Greece / M. Karakantza [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 100, № 2. – P. 124–129.
204. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population / J. M. Said [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, № 2. – P. 250–255.
205. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited / M. A. Rodger [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2008. – Vol. 112, № 2, pt 1. – P. 320–324.
206. Inherited thrombophilic factors in women with unexplained intrauterine fetal deaths / P. Ivanov [et al.] // *Akush. Ginekol.* – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 3–7.
207. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women / J. M. Said [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 5–13.
208. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia / F. Franchi [et al.] // *Haematologica.* – 2004. – Vol. 89. – P. 444–449.
209. Is late-preterm birth a risk factor for hypertension in childhood? / F. Gunay, H. Alpay, I. Gokce, H. Bilgen // *Eur J Pediatr.* – 2014. – Vol. 173, № 6. – P. 751–756.
210. Kinzler, W. L. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates / W. L. Kinzler, V. Prasad, C. V. Ananth // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 243–248.

211. Khan, S. Hereditary thrombophilia / S. Khan, J. D. Dickerman // *Thromb. J.* – 2006. – Vol. 4. – P. 15–38.
212. Kohler, H. P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H. P. Kohler, P. J. Grant // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 24. – P. 1792–1801.
213. Kramer, M. S. Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth / M. S. Kramer, S. R. Kahn, R. Rozen // *Int. J Epidemiol.* – 2009. – Vol. 38, № 3. – P. 715–723.
214. Kubo, S. Dual modulation of the tension of isolated gastric artery and gastric mucosal circulation by hydrogen sulfide in rats / S. Kubo, M. Kajiwara, A. Kawabata // *Inflammopharmacology.* – 2007. – Vol. 15. – P. 288–292.
215. Kujovich, J. L. Trombophilia and pregnancy complications / J. L. Kujovich // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, № 2. – P. 412–424.
216. Lachmi-Epstein, A. Psychological and mental aspects and «tender loving care» among women with recurrent pregnancy losses / A. Lachmi-Epstein, M. Mazor, A. Bashiri // *Harefuah.* – 2012. – Vol. 151, № 11. – P. 633–654.
217. Lack of effect of psychosocial stress on maternal corticotropin-releasing factor and catecholamine levels at 28 weeks' gestation / F. Petraglia [et al.] // *J Soc Gynecol Investig.* – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 83–88.
218. Lavu, M. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential / M. Lavu, S. Bhushan, D. J. Lefer // *Clin Sci.* – 2011. – Vol. 120. – P. 219–229.
219. Li, L. Hydrogen sulfide and cell signaling / L. Li, P. Rose, P. K. Moore // *Annual review of pharmacology and toxicology.* – 2011. – Vol. 51. – P. 169–187.
220. Lindqvist, P. G. Activated protein C resistance – in the absence of factor V Leiden – and pregnancy / P. G. Lindqvist, P. Svensson, B. Dahlbäck // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4, № 2. – P. 361–366.
221. Longer exposure to a new refugee food ration is associated with reduced prevalence of small for gestational age: results from 2 cross-sectional surveys on the

- Thailand-Myanmar border / V. I. Carrara [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 105, № 6. – P. 1382–1390.
222. Ma, Z. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation / Z. Ma, D. Paek, C. K. Oh // *Clin. Exp. Allergy.* – 2009. – Vol. 39, № 8. – P. 1136–1144.
223. Macklon, N. S. An Ultrasound Study of Gestational and Postural Changes in the Deep Venous System of the Leg in Pregnancy / N. S. Macklon, I. A. Greer, A. W. Bowman // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 191–197.
224. Maternal age as a predictive factor of pre-term birth. An epidemiological study from 1999 to 2008 in Greece / A. Mousiolis [et al.] // *J. Obstet Gynaecol.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 28–31.
225. Maternal C-reactive protein at hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes / G. Perrone [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2012. – Vol. 74, № 2. – P. 95–99.
226. Maternal history of adoption or foster care placement in childhood: a risk factor for preterm birth / M. H. Bublitz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, № 4. – P. 397.
227. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study / P. Govindaraju [et al.] // *J. Indian. Soc. Periodontol.* – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 512–515.
228. Maternal obesity and risk of preterm delivery / S. Cnattingius [et al.] // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309. – P. 2362–2370.
229. Maternal serum lead level during pregnancy is positively correlated with risk of preterm birth in a Chinese population / J. Li [et al.] // *Environ Pollut.* – 2017. – Vol. 227. – P. 484–489.
230. Miranda K.M., Michael G, and David A. Wink. A. Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite // *Biology and Chemistry.* - 2001. - Vol. 5, №1.- P.62-71.

231. Modulation of Ca(2+) signalling in human vascular endothelial cells by hydrogen sulfide / C. C. Bauer, J. P. Boyle, K. E. Porter, C. Peers // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209. – P. 374–380.
232. Modzelewska, B. Beta-adrenoceptors in obstetrics and gynecology / B. Modzelewska // *Dev Period Med*. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 93–98.
233. Molecular mechanism for H(2)S-induced activation of K(ATP) channels / B. Jiang [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2010. – Vol. 12. – P. 1167–1178.
234. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study / A. Shiozaki [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 53–61.
235. Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH (2009) Signaling by gasotransmitters. *SciSignal*.- 2009.- Vol.2(68).- re2.
236. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* / R. M. Bertina [et al.] // *Nature*. – 1994. – Vol. 369, № 6475. – P. 64–67.
237. NaHS relaxes rat cerebral artery in vitro via inhibition of l-type voltage-sensitive Ca²⁺ channel / X. Y. Tian [et al.] // *Pharmacol Res*. – 2012. – Vol. 65. – P. 239–246.
238. Namavar Jahromi, B. Maternal risk factors and neonatal outcome of the admitted patients for preterm spontaneous uterine contractions / B. Namavar Jahromi, L. Salarian, Z. Shiravani // *Iran Red Crescent Med J*. – 2011. – Vol. 13, № 12. – P. 877–883.
239. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2162–2172.
240. Nitric oxide donors for treating preterm labour / K. Duckitt, S. Thornton, O. P. O'Donovan, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – Vol. 8, № 5. – CD002860.

241. Noble, K. Lipid rafts, the sarcoplasmic reticulum and uterine calcium signalling: an integrated approach / K. Noble, J. Zhang, S. Wray // *The Journal of physiology*. – 2006. – Vol. 570. – P. 29–35.
242. Nutritional and reproductive risk factors for small for gestational age and preterm births / N. Kozuki, A. C. Lee, R. E. Black, J. Katz // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* – 2015. – Vol. 81. – P. 17–28.
243. Obstetric risk factors for depression during the postpartum period in South Korea: a nationwide study / H. Youn [et al.] // *J Psychosom Res.* – 2017. – Vol. 102. – P. 15–20.
244. Olson, K. R. Hydrogen sulfide and oxygen sensing in the cardiovascular system / K. R. Olson, N. L. Whitfield // *Antioxid Redox Signal.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1219–1234.
245. Parental smoking during pregnancy and its association with low birth weight, small for gestational age, and preterm birth offspring: a birth cohort study / T. J. Ko [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2014. – Vol. 55, № 1. – P. 20–27.
246. Periconceptional smoking: an exploratory study of determinants of change in smoking behavior among women in the fertile age range / F. W. Siero, M. T. van Diem, R. Voorrips, M. C. Willemsen // *Health Educ Res.* – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 418–429.
247. Periodontal disease, tobacco and preterm delivery / M. Resende [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1661–1665.
248. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts / P. G. Wiklund [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, № 8. – P. 1661–1665.
249. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage / J. W. Gargano [et al.] // *Am. J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 201, № 3. – P. 1–9.
250. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? / J. Villar [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 921–931.

251. Predmore, B. L. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine / B. L. Predmore, D. J. Lefer, G. Gojon // *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol. 17. – P. 119–140.
252. Preterm birth and future risk of maternal cardiovascular disease - is the association independent of smoking during pregnancy? / A. D. Ngo [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 15. – P. 144.
253. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis / S. Li [et al.] // *Obes Rev.* – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 804–811.
254. Preterm delivery and low birth weight in singleton pregnancies conceived by women with and without a history of infertility / L. Camarano [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 681–686.
255. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / G. C. Di Renzo [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30, № 17. – P. 2011–2030.
256. Prenatal maternal blood pressure response to stress predicts birth weight and gestational age: a preliminary study / J. A. McCubbin [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175(3 pt 1). – P. 706–712.
257. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcomes in Lebanon / L. F. Zahed [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195, № 4. – P. 1114–1118.
258. Primary dysmenorrhea and risk of preterm delivery / C. M. Juang [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 11–16.
259. Prothrombin gene C20210A mutation and obstetric complications / R. M. Silver [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 14–20.
260. Psychobiobehavioral model for preterm birth in pregnant women in low- and middle-income countries / S. S. Premji [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2015. – doi: 10.1155/2015/450309.
261. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss / M. Kagami, T. Maruyama, T. Koizumi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 787–794.

262. Psychosocial stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms / G. D. Shapiro, W. D. Fraser, M. G. Frasch, J. R. Séguin // *J. Perinat. Med.* – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 631–645.
263. QuK., ChenC.P., Halliwell B., Moore P.K., Wong P.T. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage// *Stroke.* - 2006 – Vol. 37, №3 – P. 889-93.
264. Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder: a systematic review / J. Langenveld [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2010. – Vol. 27, № 7. – P. 565–571.
265. Reduced Expression of Hydrogen Sulfide-Generating Enzymes Down-Regulates 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase in Chorion during Term and Preterm Labor / Q. Sun [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2018. – Vol. 188, № 1. – P. 63–71.
266. Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study / F. Uvuz [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2009. – Vol. 68, № 4. – P. 234–238.
267. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health / E. Ota [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, № 8.- e105155.
268. Risk factors for low birth weight and preterm birth: A population-based case-control study in Wuhan, China / J. Wang [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci Technolog Med Sci.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 286–292.
269. Risk Factors of Small for Gestational Age and Large for Gestational Age at Buriram Hospital / S. Luangkwan [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2015. – № 4. – P. 71–78.
270. Risk factors for preterm birth in five Maternal and Child Health hospitals in Beijing / Y. P. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 12.- e52780.
271. Risk factor of preterm labor in the west of iran: a case-control study / B. Derakhshi, N. Esmailnasab, E. Ghaderi, S. Hemmatpour // *Iran. J. Public. Health.* – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 499–506.

272. Risk of low birth weight and stillbirth associated with indoor air pollution from solid fuel use in developing countries / D. P. Pope [et al.] // *Epidemiol Rev.* – 2010. – Vol. 32. – P. 70–81.
273. Risk of spontaneous preterm birth in relation to maternal depressive, anxiety, and stress symptoms / S. E. Sanchez [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 58, № 1–2. – P. 25–33.
274. Roberts, J. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia / J. Roberts, D. Cooper // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 53–56.
275. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science.* – 2014. – Vol. 345, № 6198. – P. 760–765.
276. Ross, M.G. Preterm labor [Medscape] / Michael G. Ross. – *Drugs & diseases. – Obstetrics & Gynecology.* – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/260998-overview#a4>.
277. Seravalli, L. Role of perceived stress in the occurrence of preterm labor and preterm birth among urban women / L. Seravalli, F. Patterson, D. B. Nelson // *Midwifery Womens Health.* – 2014. – Vol. 59, № 4. – P. 374–379.
278. Serum nitric oxide metabolites as a predictive factor of premature delivery / T. M. Maciejewski [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2015. – Vol. 39, № 229. – P. 14–17.
279. Stella, C. L. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome / C. L. Stella, B. M. Sibai // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 850–860.
280. Sharps, P. W. Intimate partner violence and the childbearing year: maternal and infant health consequences / P. W. Sharps, K. Laughon, S. K. Giangrande // *Trauma Violence Abuse.* – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 105–116.
281. Shin, D. Prepregnancy body mass index is an independent risk factor for gestational hypertension, gestational diabetes, preterm labor, and small- and large-for-gestational-age infants / D. Shin, W. O. Song // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, № 14. – P. 1679–1686.
282. Sleep Disorder Diagnosis During Pregnancy and Risk of Preterm Birth / J. N. Felder [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130, № 3. – P. 573–581.

283. Smaill, F. M. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / F. M. Smaill, J. C. Vazquez // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 8. – CD000490.
284. Social disadvantage and the black-white disparity in spontaneous preterm delivery among California births / S. L. Carmichael [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – e0182862.
285. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates / L. S. Smith [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* – 2007. – Vol. 92. – P. 11–14.
286. Solaski, M. Contribution of socio-economic status on the prevalence of cerebral palsy: a systematic search and review / M. Solaski, A. Majnemer, M. Oskoui // *Dev Med Child Neurol.* – 2014. – Vol. 56, № 11. – P. 1043–1051.
287. Stella, C. L. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome / C. L. Stella, B. M. Sibai // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 850–860.
288. Stress and substance P but not the substance P-metabolite SP5-11 trigger murine abortion by augmenting TNF-alpha levels at the feto-maternal interface / S. Fest, A. C. Zenclussen, R. Joachim [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 63, № 1. – P. 42–49.
289. Structural basis for the inhibition mechanism of human cystathionine gamma-lyase, an enzyme responsible for the production of H(2)S / Q. Sun [et al.] // *J Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 3076–3085.
290. Surgeon general's conference on the prevention of preterm birth / D. M. Ashton, H. C. Lawrence, N. L. Adams, A. R. Fleischman // *Obstet. and Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 925–930.
291. T(-786)->C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene influences the progression of renal disease / Y. Asakimori [et al.] // *Nephron.* – 2002. – Vol. 91, № 4. – P. 747–751.
292. Technical standards and guidelines : venous thromboembolism (Factor V Leiden and prothrombin 20210G > A testing) : a disease-specific supplement to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories / E. B. Spector [et al.] // *Genet. Med.* – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 444–453.

293. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / M. A. Rodger [et al.] // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7, № 6. – e 1000292.
294. The diagnosis and natural history of false preterm labor / T. T. Chao [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 1301–1308.
295. The endogenous production of hydrogen sulphide in intrauterine tissues / P. Patel [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology.* – 2009. – Vol.7, № 10.- P.1-9.
296. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery / J. D. Iams [et al.] // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334, № 9. – P. 567–572.
297. The physiologic anticoagulant and anti-inflammatory role of heparins and their utility in the prevention of pregnancy complications / S. A. Mastrolia [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113, № 6. – P. 1236–1246.
298. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation / R. L. Copper [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol. 175, № 5. – P. 1286–1292.
299. The prediction of recurrent preterm birth in patients on 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate using serial fetal fibronectin and cervical length / J. Romero [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207, № 1. – 51.e1–5.
300. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and / D. Dizon-Townson [et al.] // *Obstet. and Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, № 3. – P. 517–524.
301. The role of autocrine TGF-1 in endothelial cell activation induced by phagocytosis of necrotic trophoblasts: a possible role in the pathogenesis of pre-eclampsia / Q. Chen [et al.] // *Journal of Pathology.* – 2010. – Vol. 221, № 1. – P. 87–95.
302. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review / L. Robertson [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 132, № 2. – P. 171–196.
303. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome – A confounded problem! W. J. Kist [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99, № 1. – P. 77–85.

304. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. J. / J. A. Lykke [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1320–1325.
305. Thrombophilia and fetal growth restriction / E. Verspyck [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 36–40.
306. Thrombophilic risk factors for placental stillbirth / M. J. Simchen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 153, № 2. – P. 160–164.
307. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study / A. Kosar [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 14–18.
308. Tobacco use and secondhand smoke exposure during pregnancy: an investigative survey of women in 9 developing nations / M. Bloch [et al.] // *Am. J. Public Health.* – 2008. – Vol. 98, № 10. – P. 1833–1840.
309. Tuohy, J. F. Pre-eclampsia and trisomy 13 / J. F. Tuohy, D. K. James // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1992. – Vol. 99, №11. – P. 891-894.
310. Urinary catecholamines and salivary cortisol on workdays and days off in relation to job strain among female health care providers / K. Fujiwara [et al.] // *Scand J Work Environ Health.* – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 129–138.
311. Verma, I. Urogenital infections as a risk factor for preterm labor: a hospital-based case-control study / I. Verma, K. Avasthi, V. Berry // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 274–278.
312. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection / K. Racicot [et al.] // *J Immunol.* – 2013. – Vol. 191, № 2. – P. 934–941.
313. Wallace, J. M. Weight change across the start of three consecutive pregnancies and the risk of maternal morbidity and SGA birth at the second and third pregnancy / J. M. Wallace, S. Bhattacharya, G. W. Horgan // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 19, № 12(6). – e0179589.
314. Wiesenfeld, H.C. *Mycoplasma genitalium* in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen / H. C. Wiesenfeld, L. E. Manhart // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 15, № 216(suppl. 2). – S389–S395.

315. Yamamoto, S. The Role of Body, Mind, and Environment in Preterm Birth: Mind the Gap / S. Yamamoto, S. Premji // J. Midwifery Womens Health. – 2017. – Vol. 62, № 6. – P. 696–705.
316. Zeisel, S. H. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline / S. H. Zeisel // Int. J. Womens Health. – 2013. – Vol. 5. – P. 193–199.
317. Zerfu T.A., Ayele H.T. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. –Nutr. J.- 2013.- Vol.12.- P.20.
318. Zhang, G. Genetic Associations with Spontaneous Preterm Birth / G Zhang, B Jacobsson, L. J. Muglia // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 14, № 377(24). – P. 2401–2402.