

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

На правах рукописи

МИЛЕЕВА Полина Леонидовна

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЕТОК МОНОЦИТАРНО-
МАКРОФАГАЛЬНОГО РЯДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Бойко Елена Львовна

доктор медицинских наук, профессор

Сотникова Наталья Юрьевна

Иваново – 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Эпидемиология и классификация задержки роста плода	11
1.2. Факторы риска и теории развития задержки роста плода.	13
1.3. Роль иммунной системы и особенностей полиморфизмов генов в патогенезе развития задержки роста плода.	17
1.4. Диагностика, тактика ведения и лечение беременных с задержкой роста плода	23
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Организация и объем исследований	28
2.2. Методы исследования	29
2.2.1. Клинические методы исследования.	29
2.2.2. Биофизические методы.	30
2.2.3. Иммунологические методы.	31
2.2.4. Молекулярно-генетические методы.	35
2.2.5. Статистические методы.	36
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН	38
3.1. Медико-социальный статус женщин исследуемых групп	38
3.2. Течение и исход беременности в исследуемых группах.	56
Глава 4. ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ПРОДУКЦИЯ И СЕКРЕЦИЯ МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И МАКРОФАГАМИ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ПЛАЦЕНТЫ IL-10 У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗРП.	81
4.1. Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных женщин с ЗРП на момент обследования.	81

4.2. Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных женщин в зависимости от исхода беременности	88
Глава 5. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА <i>IL-10</i> У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЗРП.	96
5.1. Частоты аллелей и генотипов гена <i>IL-10</i> G(-1082)A и C(-592)A.	96
5.2. Взаимосвязь полиморфизма гена <i>IL-10</i> G(-1082)A и функции моноцитов и макрофагов у женщин с ЗРП	106
5.3 Взаимосвязь полиморфизма гена <i>IL-10</i> C(-592)A и функции моноцитов и макрофагов у женщин с ЗРП.	117
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	128
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	150
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Задержка роста плода (ЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, являясь одной из важнейших проблем современного акушерства. Задержка роста плода, по данным отечественных авторов, встречается с частотой от 5 до 22% среди доношенных новорожденных, от 18 до 24% - у недоношенных детей (Айламазян Э. К. и др., 2015; Дегтярева Е.А. и др. 2018; C. L. Nevin et al., 2018) При формировании ЗРП происходят многочисленные изменения в организме ребенка, являющиеся причиной нарушений его физического и умственного развития на протяжении первых лет жизни, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости (Стрижаков А.Н. и др. 2015; Макаров И.О. и др. 2016; Ажибеков С.А. и др. 2016; Серов, В.Н., 2017, Шалина Р.И., 2017; Радзинский В.Е., 2017; Кан Н.Е., и др. 2019 C. L. Nevin et al., 2018; K. J. Ye et al., 2018). По достижении школьного возраста у детей, рожденных с ЗРП, сохраняются отклонения в неврологическом статусе, выраженность патологии ЦНС коррелирует со степенью ЗРП и выраженностью признаков внутриутробного страдания плода (Иванов Д.О. и др. 2017; Sano T. et al., 2018).

Часто терапия нарушений в маточно-плацентарном кровотоке, проводимая на протяжении беременности у женщин с ЗРП, оказывается неэффективной, т.к. в основе таких изменений лежит уже сформировавшаяся хроническая плацентарная недостаточность (Замалева Р.С. и др. 2016; Клычева О.И. и др. 2017; Макаров И.О. и др. 2016; Горюнова А.Г. и др. 2016; Радзинский В.Е., 2017; Курцер М.А., 2017; Сичинава Л.Г. и др., 2018; Nawathe A. et al., 2018). ЗРП является многофакторным заболеванием. Среди множества причин ЗРП ряд авторов выделяет изменение функциональной активности цитокинов (Машкина Е.В. и др. 2012, Боташева Т.Л. и др. 2014, Дегтярева Е.А. и др. 2018, Кудряшова А.В. 2016, Сотникова Н.Ю. 2016, Malhotra A et al., 2019). Уровень цитокинов в тканях-мишенях зависит как от

аллельных форм генов цитокинов, так и от уровня экспрессии данных генов, кодирующих выработку определенного цитокина (Машкина Е.В. и др. 2016). Различные полиморфные варианты генов, контролирующие защитные реакции организма, могут определять особенности силы и направленности воспалительного ответа, а также характер специфических иммунных реакций (Машкина Е.В. и др. 2016; Chen, S. J. et al., 2016).

В последнее десятилетие наибольшую значимость приобретают работы, посвященные изучению полиморфизма генов, которые имеют потенциальную ценность для диагностики заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни. На сегодняшний день подавляющее большинство работ нацелено на изучение полиморфизма генов при беременности, осложненной задержкой роста плода, особенно генов системы гемостаза (PAI-1, тромбоцитарных рецепторов) и генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR). (Галайко М.В. и др. 2017; Зарудская, О.М. 2013; Simcox L. E. et al.; 2015, Spyros A. et al., 2016). В то же время полиморфизм генов цитокинов изучен недостаточно. Среди зарубежной и отечественной литературы встречаются единичные публикации, посвященные изучению полиморфизма гена *IL-10* при невынашивании беременности (Гордеева Л.А. и др. 2017; Shi X et al., 2017). *IL-10* относится к регуляторным цитокинам, он обладает супрессорной активностью в отношении нежелательных реакций во время беременности (Казанцева Е.В., 2017). Изучение особенностей полиморфизма генов *IL-10* у пациенток с ЗРП, в том числе в зависимости от степени задержки роста плода, позволит уточнить наши представления об иммунных аспектах патогенеза ЗРП и разработать критерии раннего прогнозирования данной патологии плода.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени проведены исследования по изучению особенностей продукции и секреции *IL-10* у женщин при беременности, осложненной задержкой роста плода (Фролова М.В. и др. 2016; Кудайбергенов Т.К. и др. 2016; Kevin P. Robb. et al. 2017). Также существуют

работы, посвященные изучению роли полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A при онкологических заболеваниях (Zhang S. et al., 2014; Hsia T.C. et al., 2014; Yu T. et al., 2014; Li C. et al., 2014; Cui Y. et al., 2016) и осложненном течении беременности (Lee Y.H. et al., 2016). Научных работ, посвященных изучению полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A, особенностей продукции и секреции IL-10 в зависимости от полиморфного варианта гена *IL-10* при беременности, осложненной ЗРП различной степени тяжести, ранее не проводилось.

Цель исследования: на основании выявления особенностей полиморфизма гена *IL-10*, внутриклеточной продукции и секреции данного цитокина моноцитами и макрофагами децидуальной оболочки у женщин с задержкой роста плода разработать новые критерий прогнозирования данного осложнения беременности.

Задачи исследования

1. Изучить особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности и родов, состояния новорожденных у пациенток с задержкой роста плода, на основании чего уточнить факторы риска данной патологии.

2. Выявить особенности внутриклеточной продукции и секреции моноцитами и децидуальными макрофагами IL-10 у беременных женщин с задержкой роста плода.

3. Провести анализ полиморфизма гена *IL-10* и его влияния на продукцию и секрецию данного цитокина на системном и локальном уровне у беременных женщин с задержкой роста плода.

4. Разработать критерий прогнозирования ЗРП в зависимости от аллельных вариантов гена *IL-10*.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены особенности генотипа по полиморфизмам гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A, заключающиеся в различной частоте встречаемости

аллелей у беременных женщин с задержкой роста плода, проживавших на территории Центрального федерального округа России.

Выявлено, что присутствие в генотипе беременной женщины аллеля гена *IL10* (-1082)A в гомозиготном состоянии является фактором риска развития задержки роста плода II-III степени.

Установлено, что рождение ребенка с задержкой внутриутробного роста ассоциируется с низким уровнем продукции и секреции IL-10 на системном и локальном уровнях. Показано, что в случае эффективной терапии задержки роста плода I степени, диагностированной при беременности, отмечается высокое содержание IL-10 в сыворотке периферической крови.

Впервые установлена взаимосвязь между особенностями генотипа по полиморфизмам гена *IL10* G(-1082)A и C(-592)A, а также продукцией и секрецией IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами при синдроме задержки роста плода у беременных женщин: присутствие в генотипе женщины низкофункциональных аллелей гена *IL10* (-1082)A и (-592)A сочетается со сниженной продукцией и секрецией IL-10.

Впервые показано, что присутствие в генотипе женщины низко функционального аллеля гена *IL10* (-1082)A в гомо- и гетерозиготном состоянии в сочетании с фактом курения при беременности является фактором риска задержки роста плода вне зависимости от степени данной патологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о патогенезе развития задержки роста плода с учетом полиморфизмов гена *IL-10* G(-1082)A, C(-592)A, продукции и секреции IL-10.

Получены данные о ранжировании факторов риска развития задержки роста плода в современных условиях. Наиболее значимыми факторами риска являются миома матки (ОР=2,06), хронический пиелонефрит (ОР=2,04), заболевания щитовидной железы (ОР=2,00), операции на органах брюшной полости в анамнезе (ОР=1,95), курение (ОР=1,91), вегетативная дисфункция

по гипертоническому типу (ОР=1,86), наличие задержки роста плода у предыдущих детей (ОР=1,86), привычное невынашивание беременности ранних сроков (ОР=1,80), медицинские аборт, предшествующие данной беременности (ОР=1,75), вегетативная дисфункция по гипотоническому типу (ОР=1,53).

Впервые предложен новый способ прогнозирования задержки роста плода у курящих женщин, основанный на выявлении генотипов гена *IL-10* (-1082)A/A или (-1082)G/A (патент на изобретение №2646505 от 5.03.18).

Положения, выносимые на защиту

Формирование задержки роста плода ассоциировано со сниженной продукцией и секрецией *IL-10* на системном и локальном уровнях, обусловленной наличием низкофункциональных аллелей гена *IL-10* (-1082)A и (-592)A.

В случае эффективного лечения задержки роста плода I степени при беременности отмечается повышенное сывороточное содержание *IL-10*, а при рождении ребенка с задержкой внутриутробного роста - низкая продукция и секреция *IL-10*.

Выявление низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A у курящих женщин является прогностическим критерием рождения ребенка с задержкой внутриутробного роста.

Внедрение результатов работы в практику

Предложенный способ выявления наследственной предрасположенности к развитию задержки роста плода у курящих женщин прошел предрегистрационное испытание в акушерской клинике на базе ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и

детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием компьютерных программ прикладного статистического анализа.

Личное участие автора

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, с женщинами проводилась беседа с целью получения согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, проводилось динамическое наблюдение за течением беременности, прослежены исходы беременности, лично проводился забор материала

для диагностических исследований, заполнялись карты обследования. Полученные данные статистически обработаны и проанализированы, результаты описаны, сформулированы выводы, основные положения и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием "Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека" (Иваново, 2014, 2016 2017); межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2015); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Городковские чтения» (Иваново, 2015); международной научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка" (Иваново, 2017); межрегиональной научно-образовательной конференции, посвященной 45-летию организации детской специализированной службы Ивановской

области "Актуальные вопросы профилактики, диагностики и рациональной терапии заболеваний детского возраста" (Иваново, 2017); на XV, XVIII и XX Всероссийских научно-образовательных форумах "Мать и Дитя" (Москва, 2014, 2017, 2019); "VIII Конференции по иммунологии репродукции" в рамках "Объединённого иммунологического форума - 2019" (Новосибирск, 2019); первом национальном конгрессе с международным участием "Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике" (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, список литературы, включающий 121 отечественный и 143 зарубежных источника. Работа проиллюстрирована 41 таблицей и 29 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология и классификация задержки роста плода

Задержка роста плода (ЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости, смертности и является актуальной проблемой современного акушерства. Частота распространения этого синдрома, по данным отечественных авторов, колеблется от 5 до 22% среди доношенных новорожденных и от 18 до 24% - у недоношенных детей [2, 56, 92, 96]. У детей, рожденных с ЗРП, сохраняются сниженные темпы физического и умственного развития, что сопровождается повышенной соматической и инфекционной заболеваемостью [7, 13, 48, 57, 77, 152, 154, 202, 207, 211 238]. По достижении школьного возраста у детей, рожденных с ЗРП, сохраняются отклонения в неврологическом статусе, выраженность патологии ЦНС коррелируется со степенью ЗРП и выраженностью признаков внутриутробного страдания плода [92, 93, 116, 123, 176, 235]. В последнее десятилетие в медицине широко обсуждается гипотеза "фетального программирования", согласно которой здоровье детей может быть обусловлено условиями внутриутробного развития [67, 69, 93, 225, 230].

Согласно Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ЗРП можно классифицировать в классе XV - беременность, роды и послеродовый период (O36.5) и по нескольким рубрикам в классе XVI - отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96); расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода (P05-P08). Наиболее значимыми рубриками МКБ-10 являются - O36.5 - недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери и - P05 - замедленный рост и недостаточность питания плода. P05.0 – маловесный для гестационного возраста плод (состояние, когда масса тела ниже, а длина тела выше 10-го перцентиля для гестационного возраста). P05.1 – малый размер плода для гестационного возраста (состояние, когда масса и длина меньше 10-го перцентиля для гестационного возраста). P05.2 – недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или

маленьком для гестационного возраста (новорождённый, у которого нет снижения массы тела, но отмечаются признаки недостаточности питания: сухость, шелушение кожи и неполноценность подкожной клетчатки). P05.9 – замедленный рост неуточненный. P07 – расстройства, связанные с укорочением срока беременности и малой массой плода при рождении, не классифицированные в других рубриках [62].

Согласно МКБ-10 степень недостаточности питания обычно оценивают по показателям массы тела, выраженным в стандартных отклонениях от средних величин эталонной популяции. В перинатальном периоде в зависимости от выраженности несоответствия фетометрических параметров и массы плода соответственно предполагаемому сроку беременности выделяют 3 степени ЗРП: I степень - отставание размеров плода от нормативных для его срока значений на 2 недели, II степень - отставание размеров плода на 2-4 недели, III степень - отставание размеров плода на 4 недели и более [56].

Существует классификация ЗРП, сходная по описанию с МКБ-10, но более адаптированная к практической деятельности врачей акушеров-гинекологов: гипотрофичный тип или ассиметричная форма, гипопластический тип или симметричная форма и диспластический тип или смешанная форма [56].

Согласно рекомендациям ВОЗ от 1961 года масса тела новорожденных менее 2500 г считается малой масса тела при рождении [34, 138]. В настоящее время для оценки физического развития новорожденных в зависимости от гестационного возраста (24-42 недели) используется шкала INTERGROWTH-21st. Если масса и/или длина тела ниже 10-го перцентиля, у ребенка диагностируют задержку внутриутробного развития и согласно МКБ-10 выставляется диагноз маловесный к гестационному возрасту (низкие показатели массы тела) (рубрика P05.0); малый к гестационному возрасту (низкие показатели массы и длины) (рубрика P05.1); недостаточность питания плода (рубрика P05.2) [49].

1.2. Факторы риска и теории развития задержки роста плода

В настоящее время нет единой теории, объясняющей этиологию развития ЗРП. В связи с этим данное осложнение беременности рассматривается как многофакторное заболевание. В последние годы повышается интерес к изучению факторов риска ЗРП, однако роль некоторых из них остается сомнительной. Факторы риска ЗРП очень разнообразны.

По данным современной литературы причины возникновения ЗРП делятся на 4 группы: материнские, гравидарные, плодовые и маточно-плацентарные факторы [8, 44, 210].

Самую большую значимость в развитии ЗРП отводят материнским факторам риска. К ним относятся: конституциональные особенности (низкие массо-ростовые показатели матери до беременности) [263]; возраст менее 18 и старше 35 лет; социально-экономические факторы; наличие хронической интоксикации (никотином, алкоголем, наркотиками) [21, 38, 142, 159, 224, 234, 240]; проживание в экологически неблагоприятных районах с загрязненным воздухом [130, 199, 204].

Географические и климатические особенности местности проживания беременных женщин также способствуют развитию ЗРП. Так хроническая гипоксия матери, обусловленная проживанием в высокогорных местах, может снижать плацентарную перфузию, что способствует развитию ЗРП [44, 152, 163].

Сбалансированное питание беременных женщин остается одним из важнейших факторов, непосредственно влияющих на полноценный рост и развитие плода, что подтверждается в экспериментах на животных моделях [202].

Неблагоприятное воздействие на плод могут оказывать экстрагенитальные заболевания матери. Часто хронические заболевания являются фоном, при котором развиваются осложнения беременности, которые приводят к гемодинамическим нарушениям в организме матери, в том числе и в бассейне маточных артерий [52, 72, 261].

У беременных женщин с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит) и заболеваниями половой системы (хронический эндометрит) развивается дисфункция эндотелия, нарушается продукция и секреция большинства цитокинов и белков острой фазы воспаления [115, 116]. Данные процессы влияют на гемостаз, приводят к гиперкоагуляции, развитию плацентарной недостаточности и ЗРП [74, 232].

Беременные женщины с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной системы живут в условиях недостаточной оксигенации, негативное влияние гипоксии на плод подтверждают исследования на животных моделях [221].

Ретроспективное исследование показало, что основными факторами развития ЗРП при беременности были гипертензия, вызванная беременностью и курение матери [236].

Нарушения в эндокринной системе, в основном гипотиреоз и тиреотоксикоз, могут быть причиной развития ЗРП и преждевременных родов [256, 257].

Ранее установлена связь и хорошо изучена проблема аутоиммунных заболеваний у женщин и рождения у них детей с ЗРП [222].

Основными гравидарными факторами риска развития ЗРП является индуцированная беременность методом ЭКО [141]; выраженная угроза прерывания беременности [253]; обострение хронических вирусных и бактериальных инфекций при беременности [126]; развитие гестоза [124, 146]. В основе нарушений, возникающих при гипертензивных расстройствах, лежит недостаточность инвазии трофобласта в сосуды миометрия, которая также является одной из основных причин плацентарной недостаточности во втором триместре беременности [42, 44]. Гипертензивные расстройства беременности ведут к усилению ишемического поражения плацентарной ткани, приводящее к генерализации оксидативного стресса. Также одновременно нарушаются развитие плодово-

плацентарной системы и реологические свойства крови, что приводит к снижению притока материнской крови к ворсинкам хориона и формированию ЗРП [72, 75, 179, 216, 251].

Хромосомные аномалии, как материнские, так и плодовые, часто сопровождаются формированием ЗРП с ранних сроков. Наиболее распространенной является абберация аутосом, в основном аутосомная трисомия [4, 178, 232].

К плацентарным факторам, приводящим к развитию ЗРП, можно отнести предлежание плаценты, инфаркты и тромбозы сосудов плаценты, аномалия сосудов плаценты [17, 27, 60].

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что существует множество факторов риска, влияющих на разные этапы гестации и приводящие к развитию ЗРП.

На данный момент существует несколько теорий формирования ЗРП, но при этом следует учитывать тот факт, что большинство теорий не рассматривают триггерные механизмы наблюдаемых явлений.

Согласно теории нарушения клеточного роста на ранних сроках гестации уменьшается количество клеток эмбриона. В дальнейшем должное количество клеток не восстанавливается, что приводит к пропорциональному уменьшению всех фетометрических параметров плода [9].

Однако, согласно другой теории, нарушение маточно-плацентарной перфузии может привести к развитию тромбоза спиральных артерий с последующим формированием очагов ишемии и инфарктов и в конечном итоге развитию ЗРП [22, 26, 48, 216].

При изучении патогенеза ЗРП большую роль отводят исследованию теории гемодинамических нарушений в макро- и микроциркуляторном русле за счет перепадов давления в плацентарных сосудах [59, 79, 171]. Кровоснабжение уменьшается при сниженной инвазии трофобласта. Установлено, что в части сосудов плаценты остается гладкомышечная

структура и адренергическая иннервация. В результате чего сосуды могут отвечать на вазоактивные стимулы расслаблением и сокращением, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения [3, 104, 131, 132].

Во многих работах отмечено, что при ЗРП в основе нарушений функции в системе мать-плацента-плод лежат изменения механизмов иммунорегуляции гестационного процесса [29, 51, 85]. В том числе, могут нарушаться процессы защиты трофобласта от апоптоза. Процессы апоптоза плаценты контролируются провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Апоптоз участвует в развитии кровеносной системы плаценты, за счёт ангиогенеза и васкулогенеза. При ЗРП клетки плаценты подвергаются усиленному апоптозу, вследствие чего ограничивается инвазия трофобласта и развивается плацентарная недостаточность [5, 65, 85, 105, 133, 260].

Нормально протекающая беременность напрямую связана с адекватным функционированием фетоплацентарной системы, в развитии которой участвуют различные внутриклеточные компоненты и ангиогенные факторы роста. Нарушение экспрессии ангиогенных факторов (эпидермального фактора роста, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста-А, фактора роста плаценты) представляет собой патогенетический процесс в формировании плацентарной недостаточности и развитии ЗРП [42, 78, 165].

Одним из ключевых звеньев патогенеза ЗРП является нарушение баланса выработки цитокинов [51, 85]. Их секреция в тканях и органах контролируется специфическими стимулами и аллельными формами генов цитокинов [51]. Различия в генах определяют особенности воспалительных реакций. Первостепенную роль играют сигнальные молекулы, контролирующие межклеточные взаимодействия. В последнее десятилетие наибольшую значимость приобретают работы, посвященные изучению полиморфизма генов, который имеет потенциальную ценность для пролонгирования беременности. Однако не проводились исследования по

выявлению влияния различных полиморфных вариантов гена IL-10 при ЗРП [61].

1.3. Роль иммунной системы и особенностей полиморфизмов генов в патогенезе развития задержки роста плода

Важную роль в развитии беременности, согласно современным представлениям о роли иммунной системы, отводят медиаторам межклеточного взаимодействия - цитокинам [144, 175, 228].

Цитокины - небольшие пептидные информационные молекулы, медиаторы межклеточных коммуникаций, с молекулярной массой, не превышающей 30 кD. Цитокины выделяются на поверхности клетки и взаимодействуют с рецепторами рядом расположенных клеток. Таким образом от клетки к клетке передается сигнал, который запускает дальнейшие реакции. Секретируют и продуцируют цитокины - лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток. Цитокины участвуют в регуляции взаимодействий на разных уровнях организма, контролируя жизнеспособность, рост, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток. Также цитокины обеспечивают согласованность действий всех систем организма в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [90]. Цитокины регулируют рост трофобласта, адаптацию иммунной системы, обеспечивая тем самым вынашивание беременности, участвуют в антиинфекционной защите организма и также используются в диагностических целях при осложненном течении беременности [25, 121, 227].

В развитии и росте плаценты активно участвуют интерлейкины. Физиологическое развитие беременности в литературе объяснялось сдвигом Th1/Th2 баланса в сторону доминирования Th2 клеток [144]. Однако в ряде работ показаны противоречивые данные о влиянии Th1/Th2 баланса на развитие беременности. При создании животных моделей беременности было установлено негативное влияние Th1 цитокинов, обусловленное

активацией протромбиназы, сериновой протеазы, которые способствуют образованию тромбина, формированию тромбов и отложению фибрина, что в дальнейшем приводит к нарушению кровоснабжения, ишемическому повреждению плаценты и гибели плода [196, 244]. В тоже время в других исследованиях показано, что преобладание Th2 клеток в иммунном ответе является не обязательным условием физиологического течения беременности. Так Chaouat G. с соавторами установили, что при привычном невынашивании беременности в иммунном ответе преобладал Th2 [151]. Часть работ показывает необходимость Th1 цитокинов для развития беременности [182]. На протяжении беременности происходит смена баланса про- и противовоспалительного иммунных реакций в организме матери. В течение беременности можно выделить три иммунологические фазы, которые характеризуются разными биологическими процессами. Так в первом триместре беременности преобладают провоспалительные процессы. Во втором и части третьего триместра - противовоспалительные процессы. В конце третьего триместра происходит формирование провоспалительного ответа с преобладанием продукции Th1 цитокинов [177].

Для нас наибольший интерес представляет интерлейкин - 10 (IL-10), являющийся особым цитокином, обладающим как иммуностимулирующей, так иммуносупрессорной активностью. В разные периоды развития иммунологии IL-10 относили как к Th2 и Th1 цитокинам [151, 184, 231]. В литературе широко изучено значение IL-10 в развитии беременности у человека и животных [127, 135, 179, 198].

IL-10 участвует в формировании плаценты, плацентарном ангиогенезе, регуляции инвазии трофобласта. Защитное действие IL-10 основано на подавлении синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО- α , ИФН- γ). Известно, что при неосложненном течении беременности уровень IL-10 превышает таковой у женщин с осложненным течением беременности. Недостаточность продукции децидуальными макрофагами IL-10 ассоциирован с ЗРП [85]. Снижение уровня IL-10 в конце беременности

рассматривается как механизм подготовки к родам [184]. Также снижение уровня IL-10 ассоциировано с развитием преэклампсии и является диагностическим критерием ранней преэклампсии [173]. Вероятнее всего, нормальная продукция и секреция IL-10 может предотвращать развитие гипертензивных расстройств, вызванных беременностью, что доказано на "мышинных моделях" - при введении IL-10 нормализуется давление и функциональная активность эндотелия, что может быть полезно в клинической практике [184, 185].

У женщин в первом и во втором триместрах беременности на локальном уровне IL-10 вырабатывается клетками цитотрофобласта и плацентарными лейкоцитами. IL-10 за счет индукции HLA-G и подавления активности матриксной металлопротеиназы участвует в подавлении иммунных реакций со стороны матери в ответ на аллоантигены плодового происхождения. У женщин с привычным выкидышем, преждевременными родами и ЗРП ранее отмечалась сниженная секреция IL-10 децидуальными Т-лимфоцитами и макрофагами [85, 171].

Макаренко М.В. в 2014 г. оценил системную продукцию цитокинов при ЗРП. У пациенток с асимметричной формой ЗРП было отмечено значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-4, IL-6 и IL-10, а уровень IL-2 был снижен у пациенток с симметричной и асимметричной формой ЗРП. Уровень IL-4, IL-6 и IL-10 был выше у пациенток с асимметричной формой ЗРП, также у них отмечалось значимое снижение уровней VEGF, PlGF и IGF. Таким образом, при асимметричной форме ЗРП повышалась секреция ряда провоспалительных цитокинов и снижалась секреция факторов роста по сравнению с таковыми при симметричной форме [53].

Таким образом, иммуносупрессорное действие IL-10 играет основную роль в регуляции баланса про- и противовоспалительных цитокинов, обеспечивающего прогрессирование беременности, а участие в формировании и ангиогенезе плаценты способствует благоприятному исходу

беременности [184]. IL-10 подавляет воспалительные реакции путем ограничения Th1 и стимуляции Th2 и В-лимфоцитов [85, 137, 174, 185].

Основным направлением медицины является уточнение молекулярно-генетических аспектов заболеваний. Ген – это участок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который содержит последовательность нуклеотидов, определяющую механизм синтеза белка. Полиморфными называют гены, представленные в популяции несколькими разновидностями – аллелями, что обуславливает разнообразие признаков внутри вида. В генетический полиморфизм большую долю вносят однонуклеотидные замены и изменения числа повторяющихся фрагментов ДНК в структурных элементах генома [109]. Носительство определенных полиморфных вариантов генов может быть связано с развитием осложненного течения беременности (привычным невынашиванием, гипертензивными расстройствами беременности) [32, 60, 119].

Существуют работы, показывающие связь наследственной склонности к тромбофилии с высоким риском осложненного течения беременности (привычное невынашивание беременности ранних сроков, плацентарная недостаточность, ЗРП и преэклампсия) [59, 180, 254, 255].

Большое значение в патогенезе развития ЗРП придают нарушениям системы гемостаза, в том числе наследственно обусловленным [46, 110]. К настоящему моменту времени изучено большое количество наследственных дефектов гемостаза, в результате которых развиваются тромботические осложнения [60, 254, 258]. При Лейденской мутации нарушается активная форма V фактора, устойчивая к расщепляющему действию активированного протеина C, что приводит к гиперкоагуляции и высокому риску тромбозов и тромбоэмболий [55, 168, 170].

При недостатке метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) развивается гипергомоцистеинемия, приводящая к повреждению внутренней поверхности сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и развитию тромбозов [119].

При полиморфизме гена ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) происходит избыточное отложение фибрина, в результате чего уменьшается диаметр спиральных артерий и нарушается гемодинамика в фетоплацентарном комплексе. РАI-1 также является маркером воспаления и может приводить к нарушению инвазии трофобласта и опосредовано способствует развитию преэклампсии и ЗРП. Известно, что гомозиготная форма 675 4G/4G гена РАI-1 ассоциируется с привычным выкидышем [110, 247].

Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов, участвующих в регуляции стадий вторичного гемостаза, приводит к образованию фибриногена, который связывается с тромбоцитарными рецепторами, что ведет к агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарного сгустка [97]. Данные исследования расширяют понимание механизмов патогенеза множества патологических состояний, в том числе и в акушерстве.

Исследования, направленные на изучение полиморфизма генов регуляторных белков, ответственных за их продукцию и секрецию, в последнее время встречаются все чаще. Изучена основная часть полиморфных сайтов на различных участках генов цитокинов [223]. Наиболее распространенным является полиморфизм, обусловленный точечными мутациями, расположенными в экзонах и интронах. Гены цитокинов и их рецепторов являются консервативными структурами, и однонуклеотидные замены в экзонах генов цитокинов встречаются редко. Следствием мутаций в экзонах гена является нарушение структуры и функций белковой молекулы. Полиморфные варианты в промоторном участке гена, как правило, влияют на экспрессию гена [45, 118]. Полиморфные варианты интронных участков генов цитокинов достаточно часто встречаются в популяции. Аллельные мутации интронных участков генов могут оказывать влияние на функциональную активность белковых молекул [195]. Структура промоторных (регуляторных) участков генов довольно широко изучена к настоящему моменту [94, 249]. Полиморфные

варианты в основной массе представлены однонуклеотидными заменами (SNP) в молекуле ДНК и широко изучены. SNP изучены во многих популяциях, и выявлена взаимосвязь с некоторыми заболеваниями [86, 153, 161, 169, 212].

Особый интерес представляет исследование функциональной активности гена IL-10, так как он регулирует силу иммунных реакций [129, 161].

Исследование взаимосвязи содержания IL-10 и особенностей генотипа человека в гене IL-10 выявило, что полиморфизм гена IL-10 G(-1082)A и C(-592)A связаны с функциональной активностью. Аллели (-1082)A и (-592)A отличаются сниженной функциональной активностью по сравнению с аллелями (-1082)G и (-592)C, вследствие чего снижается уровень продукции IL-10 [123, 162, 183, 190, 191, 194].

Достаточно часто совместно изучают гаплотипы: (-1082), (-819) и (-592), ответственные за продукцию IL-10, который может супрессировать синтез IL-1, IL-2, IL-6, TNF α и IFN γ . Присутствие в генотипе хотя бы одного из низкофункциональных аллельных вариантов приводит к повышению продукции в организме провоспалительных цитокинов, за счет сниженной продукции и секреции IL-10 [190]. Современные литературные данные о полиморфизме генов цитокинов свидетельствуют о том, что они участвуют в иммунном ответе. А SNP могут быть связаны с низким уровнем продукции соответствующего белка, что отражается на течении и исходе заболевания, в том числе и осложнениях беременности [77, 81, 166, 218].

У жителей Европы детально изучены SNP промоторного региона гена IL-10 G(-1082)A, C(-819)T, и C(-592)A [211, 243]. Комбинация трех аллельных вариантов GCC данных позиций связана с более высокой продукцией и секрецией IL-10 клетками иммунной системы, а гаплотип ATA - с более низким уровнем [166, 182].

Ген человеческого IL-10 расположен на длинном плече хромосомы 1q31-32, включающей пять экзонов и три интрона, с тремя полиморфизмами,

идентифицированными в его области промотора -592 (C > A), -(G > A) и -819 (C > T) и влияющими на экспрессию IL-10 [189].

Международный код полиморфизма гена IL-10 G(-1082)A - rs1800896; гена IL-10 C(-592)A - rs1800872. Частота встречаемости аллелей (-1082)G и (-592)C гена IL-10, связанных с высокой продукцией IL-10 в европеоидной популяции, 30-37% и 42-53%, соответственно [196].

1.4. Диагностика, тактика ведения и лечение беременных с задержкой роста плода

К сожалению, отдельные диагностические методы не дают высокую диагностическую точность в постановке диагноза ЗРП, и только после рождения ребенка можно диагностировать ЗРП достоверно точно. А использование нескольких диагностических методов позволяет оценить наиболее полную картину состояния плода [33].

Первоочередное значение для постановки диагноза ЗРП является точное датирование беременности (по дате последней менструации и по измерению копчико-теменного размера при первом скрининговом УЗИ) [158].

Наиболее широко распространенными и простыми методами постановки диагноза ЗРП являются физикальные методы - измерение окружности живота и высоты дна матки (ВДМ). Эти данные изображаются графически в виде гравидограммы, показывающей наглядно наличие или отсутствие динамики роста плода [7, 79, 95, 136, 160].

Оценка степени тяжести ЗРП происходит как при помощи клинических, так и фетометрических данных. Оценку внутриутробного состояния плода производят при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) плодово-плацентарного комплекса и кардиотокографии [91, 111].

С помощью УЗИ в динамике оценивают биометрические параметры физического развития плода и темпы его прироста [66]. Степень ЗРП определяется по отставанию данных фетометрии от нормативных показателей, соответствующих гестационному сроку. Диагноз ЗРП I степени

устанавливается при отставании фетометрических показателей плода на 2 недели от соответствующих показателей при данном гестационном сроке, ЗРП II степени - на 3 - 4 недели, ЗРП III степени - более чем на 4 недели [91].

С целью определения тактики ведения при ЗРП также необходима оценка состояния плода с помощью кардиотокографии (КТГ) и доплерометрии. При помощи КТГ оценивается работа центральной и периферической нервной системы плода путём анализа КТГ. При пролонгировании беременности происходит развитие центральной нервной системы плода и формирование нейронных связей, проявляющееся уменьшением частоты базального ритма, повышением вариабельности сердечного ритма и появлением реакций на двигательную и дыхательную активность плода. При ЗРП выявляется снижение вариабельности и реактивности сердечного ритма [57]. При оценке биофизического профиля плода учитываются данные КТГ, количество дыхательных движений плода в минуту, двигательная активность, мышечный тонус плода и объём околоплодных вод, определяемые при УЗИ. Считается, что сочетание доплерометрического исследования и определение биофизического профиля плода позволяет оптимизировать сроки родоразрешения при ЗРП [15, 22, 36, 49, 159, 160].

Допплерометрия отображает основные изменения в системе мать–плацента–плод. Нарушение гемодинамики является ведущей причиной нарушения состояния плода [241].

Согласно классификации плацентарной недостаточности А. Н. Стрижакова и соавт. от 2003г. выделяются 3 стадии. В данной классификации берется во внимание нарушения в фетоплацентарном комплексе, и отдельно оценивается плодовой кровотоком в среднемозговой артерии [99].

Допплерометрия артериального и венозного кровотока плода может отражать доклинические нарушения [241]. Изучение состояния гемодинамической системы мать-плацента-плод в динамике позволяет

выделить прогностические гемодинамические маркеры развития гестоза и фетоплацентарной недостаточности в ранние сроки беременности [28, 44, 241]. Допплерометрия скорости кровотока в пупочной артерии является наиболее ценным инструментом для прогнозирования перинатального исхода у плодов с ЗРП. Используется в качестве основного инструмента оценки состояния плода при ЗРП и принятии решения о пролонгировании беременности и выборе метода родоразрешения [66, 128, 143].

В настоящее время проблема лечения ЗРП остается нерешенной, а проводимая терапия не влияет на увеличение массы плода при ЗРП II-III степени [208]. Медикаментозная терапия при ЗРП в основном направлена на лечение экстрагенитальной патологии и осложнений беременности, которые могли привести к формированию плацентарной недостаточности и развитию ЗРП. Использование медикаментозной терапии может способствовать пролонгированию беременности, однако долженствующих параметров физического развития относительно гестационного срока плод не достигнет [100]. При назначении терапии необходимо учитывать факторы риска ЗРП, и следовательно терапия должна носить комплексный характер и патогенетическую направленность [108]. Главными задачами терапии плацентарной недостаточности и ЗРП являются улучшение кровотока в фетоплацентарном комплексе, за счет нормализации кровотока, сосудистого тонуса, и устранение гипертонуса матки [56, 58, 59, 70, 95, 118]. В зарубежной литературе встречаются разнообразные методы лечения ЗРП. Так Vujoold E. и соавторы считают, что положительное влияние при профилактическом лечении ЗРП оказывает применение низких доз аспирина [125]. Существуют разные методы лечения, основанные на использовании витаминотерапии и коррекции микроэлементов, оксигенотерапия и т.д., однако ни один из данных методов не имеет статистически значимого эффекта. В настоящее время проводятся работы, направленные на поиск новых способов лечения ЗРП. Sano T. и соавторы предложили использовать рекомбинантный человеческий растворимый тромбомодулин в качестве

лечения плацентарной недостаточности и ЗРП. Эксперимент, проведенный на мышинной модели, доказал, что рекомбинантный человеческий растворимый тромбомодулин обладает выраженной антикоагулянтной активностью и имеет потенциал в лечении угрожающего выкидыша и ЗРП [229]. Также в зарубежной литературе встречаются данные о материнской генной терапии VEGF, направленной на улучшение неполноценной плацентации и / или маточно-плацентарного кровотока [208]. Bowkalow S. с соавторами продемонстрировали положительное влияние пентаэритритилтетранитрата на маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток. Данный эффект, скорее всего, связан с сосудорасширяющим действием. Применение данного препарата снижает риск развития ЗРП и перинатальной смерти на 39% [214].

К настоящему времени в акушерстве наравне используются два способа ведения пациенток с ЗРП. Это пролонгирование беременности с коррективкой фетоплацентарного кровотока и контролем за состоянием плода или досрочное родоразрешение [156, 259]. При определении тактики ведения беременных женщин обязательно берется во внимание степень нарушения гемодинамики в плодово-плацентарном и маточно-плацентарном кровотоке. Выявление нулевого или реверсного кровотока считается показанием для проведения экстренного кесарево сечения. Однако существует мнение, что данные явления могут наблюдаться в течение нескольких дней без ухудшения в состоянии плода, что подтверждается кардиотокограммой. В таких ситуациях, при отсутствии зрелости легких плода, показана антенатальная профилактика респираторного дистресса плода при сроке гестации до 34 недель [31, 107, 136, 206].

При выборе тактики ведения беременных пациенток с ЗРП ключевым вопросом остается срок родоразрешения, так как возрастает вероятность антенатальной гибели плода, однако при досрочном родоразрешении и малых сроках гестации повышается риск осложнений, связанных с недоношенностью. Срок родоразрешения зависит от срока гестации,

биофизического профиля плода, результатов доплерометрии и сопутствующая патология со стороны матери. Наиболее значимым считается пролонгирование беременности при плацентарной недостаточности и ЗРП в сроке менее 34 недель. При этом риск различных осложнений у детей с ЗРП выше, по сравнению с нормотрофными детьми этого же гестационного срока [114, 220]. Пролонгирование беременности возможно при удовлетворительном состоянии плода (по данным УЗИ, КТГ, доплерометрии). При выявлении симптомов нарушения жизнедеятельности плода и прогрессировании симптомов плацентарной недостаточности показано экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение [3, 54, 113].

Таким образом, учитывая многообразие факторов риска и теорий патогенеза ЗРП, с целью ранней диагностики и начала лечения, целесообразно уточнение факторов риска и изучение особенностей полиморфизма генов *IL-10* у пациенток с ЗРП, в том числе в зависимости от степени задержки роста плода, позволит уточнить наши представления об иммунных аспектах патогенеза ЗРП и разработать критерии раннего прогнозирования данной патологии беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация и объем обследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - д.м.н., профессор Малышкина А.И.). Отбор и обследование беременных проводился методами сплошного и выборочного анализа на базе акушерской клиники. Лабораторные исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии (зав. лаборатории заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Сотникова Н.Ю.).

У всех обследованных женщин было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная "Карта обследования", в которую производилась выкопировка данных анамнеза, заносились результаты исследований и наблюдений из истории болезни женщины, индивидуальных обменно-уведомительных карт беременной и родильницы (ф. № 111/у), истории родов (ф. № 096/у) и истории развития новорожденного (ф. № 097/у).

Всего обследовано 209 беременных женщин в сроке 26-39 недель гестации. Все обследованные женщины были разделены на следующие группы:

- I группа – контрольная, в которую вошли 101 женщина, беременность которых не осложнилась развитием ЗРП на момент обследования.
- II группа - основная группа, которую составили 108 женщин, беременность которых осложнилась развитием ЗРП на момент обследования (недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери МКБ-10 O36.5);

На основании степени отставания фетометрических показателей плода основная группа обследуемых женщин была дифференцирована на 2 подгруппы:

- I подгруппа - 54 беременных женщины, которым диагностировано отставание фетометрических показателей плода от нормативных значений для данного срока беременности по данным УЗИ на 2 недели (ЗРП I степени);
- II подгруппа - 54 беременных женщины, которым диагностировано отставание фетометрических показателей от нормативных значений для данного срока беременности по данным УЗИ на 3-4 недели и более (ЗРП II-III степени).

В исследование не включались женщины, беременность которых осложнилась тяжелой формой преэклампсии (код по МКБ-Х О14.1), тяжелой экстрагенитальной патологией. Также критерием исключения была многоплодная беременность (код по МКБ-Х 030).

2.2.Методы исследования

2.2.1.Клинические методы исследования

К клиническим методам, используемым в исследовании, относились: сбор анамнеза, общий осмотр, полное клинико-лабораторное обследование. Оценка состояния плода осуществлялась с применением КТГ, УЗИ и доплеровского исследования кровотока в фетоплацентарном комплексе. Беременные были проконсультированы у специалистов - терапевта, окулиста, невролога и эндокринолога. Стандарт обследования беременных выполнялся в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 г. об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Течение беременности в изучаемых группах оценивали с помощью анализа анамнестических данных и по данным собственных наблюдений. На каждую женщину заполнялась специально разработанная «Карта обследования», в которую вносились результаты наблюдений и исследований из индивидуальной карты беременной и родильницы (ф. № 111/у), истории родов (ф. № 096/у), истории развития новорожденного (ф. № 097/у).

Все исследования проводили однократно в первый день стационарного лечения и до получения медикаментозной терапии. Все обследуемые женщины давали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь и децидуальная ткань последа. Забор крови производился однократно после установления диагноза ЗРП, в утренние часы натощак. Забор производился в две пробирки (1-я сухая пробирка - набирали 4,0 мл крови; 2-я - с добавлением антикоагулянта (500 МЕ гепарина) - набирали 6 мл крови). В крови, взятой в сухую пробирку, производилось определение содержания IL-10 моноцитами периферической крови. Оставшийся биологический материал (из пробирки с антикоагулянтом) замораживался в пробирках типа «Эппендорф» для дальнейшего определения уровня IL-10 в сыворотке крови, супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови и анализа на полиморфизм гена *IL-10* (G(-1082)A C(-592)A). Забор последа осуществлялся в первые часы после рождения.

2.2.2.Биофизические методы

Ультразвуковое и доплерометрические исследования

Инструментальное обследование включало в себя ультразвуковые и доплерометрические методы и КТГ. Оценка результатов данных методов проводилась в динамике. При ультразвуковом исследовании проводилось измерение размеров плаценты, плода и индекса амниотической жидкости, а

также состояние кровообращения в фетоплацентарном комплексе. Ультразвуковая характеристика плаценты включала в себя оценку топики, площади, толщины и степени зрелости. Размеры плода, полученные при выполнении УЗИ, сравнивали с центильными таблицами и оценивали степень отставания параметров плода от долженствующих размеров. Допплерометрия кровотока с количественной оценкой кривых скоростей включала измерение максимальной систолической скорости кровотока и уголнезависимых индексов: систоло-диастолического отношения, пульсационного индекса, индекса резистентности; оценку артериального плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока. При этом к нарушенному кровообращению относили снижение систолической скорости кровотока и повышение уголнезависимых показателей в сосудах в соответствии со степенью выраженности нарушений: I А степень – нарушения маточно-плацентарного кровообращения при сохраненном плодово-плацентарном; I Б степень – нарушения плодово-плацентарного кровообращения при сохраненном маточно-плацентарном; II степень – одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, не достигающее критических изменений, с сохранением конечно-диастолического кровотока. Кардиотокографические исследования проводили на фетальном мониторе «Sonicaid Team IP Trend» производства фирмы «Huntleigh Healthcare Ltd.» (Великобритания) с целью оценки состояния плода по характеру его сердцебиения.

2.2.3. Иммунологические методы

Процедура выделения мононуклеарных клеток из периферической крови

Выделение обогащенной популяции мононуклеарных клеток (МНК) из периферической венозной крови осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($d=1,078$).

Процедура выделения децидуальных мононуклеарных клеток

Из образцов ткани децидуальной оболочки проводилось выделение обогащенной популяции МНК стандартным механическим безферментативным методом. Выделение клеток из децидуальной ткани последа проводилось не более, чем через 1 час после родоразрешения. Экспланты децидуальной ткани отмывали от крови в среде RPMI1640, в последующем их механически измельчали до размера 1-2 мм и протирали через металлическое сито. Полученная суспензия децидуальных клеток в полной мере отражает клеточный состав лейкоцитарного инфильтрата в децидуальной ткани и сохраняет поверхностный комплекс маркеров клеток. Клеточную суспензию отмывали в среде RPMI1640 в течение 10 мин. Получение популяции МНК из ткани децидуальной оболочки осуществляли стандартным методом скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности при 1500 об/мин. Обогащенную суспензию МНК собирали в интерфазе фиколл-урографина ($d=1,06$ и $d=1,078$), двукратно отмывали в среде RPMI1640. Жизнеспособность полученных клеток оценивалась по поглощению трипанового синего и составляла более 95%. Выход клеток составлял от 0,5 до $1,5 \times 10^6$ клеток из грамма ткани. Для проведения проточной цитофлюорометрии концентрацию клеток доводили до 1×10^6 кл/мл.

Проточная цитофлюорометрия

Методом проточной цитофлюорометрии проводилась оценка внутриклеточной продукции моноцитами и децидуальными макрофагами IL-10 на приборе FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Спецификации коммерческих моноклональных антител (мАТ) для проточной цитофлюорометрии указаны в таблице 2.2.3.

Процедура подготовки для проточной цитофлюорометрии осуществлялась в соответствии с инструкцией производителя. К 50 микролитрам клеточной суспензии (1×10^6 клеток на миллилитр) добавляли по 5 микролитров мАТ с метками FITC, PE или PC7. Последующая инкубация

проводилась в течение получаса при комнатной температуре в условиях защиты от света, далее МНК ресуспендировали в 1 миллилитре фосфатного солевого буфера (PBS) с 0,1% NaN₃. Клеточная фиксация осуществлялась по инструкции фирмы-производителя.

Таблица 2.2.3.

Панель моноклональных антител, использованных в исследовании

№	мАТ	Изотип	Фирма-производитель	Флюорохромная метка
1.	Anti-human CD45	Mouse IgG1	Beckman Coulter, France	FITC
2.	Anti-human CD14	Mouse IgG2a	Beckman Coulter, France	PC7
3.	Anti-human IL-10	Mouse IgG1	eBioscience, USA	PE
4.	Mouse IgG1	Mouse IgG1	Becton Dickinson, USA	FITC
5.	Mouse IgG2a	Mouse IgG2a	Becton Dickinson, USA	PE

Примечание: FITC – флюоресцеинизотиоцианат; PE – фикоэритрин; PE-Cy7 - фикоэритрин-цианин 7; APC – аллофикоцианин.

Внутриклеточную продукцию IL-10 оценивали в популяции периферических моноцитов или децидуальных макрофагов, с использованием коммерческого набора FIX & PERM cell permeabilization reagents (Invinrogen, Camarillo, CA, USA). Процедура внутриклеточного маркирования предварительно меченных клеток (CD45+ и CD14+ лейкоцитов) проводилась в соответствии с рекомендациями производителя. Первая инкубация 15 мин в 0,1 миллилитра буфера «А» с последующей отмывкой в PBS. Вторая инкубация с добавлением 0,1 миллилитра буфера «В» и 5 микролитров анти-IL-10 мАТ с последующей отмывкой в PBS. Клетки фиксировали в соответствии с рекомендациями пробоподготовки для проведения цитофлюорометрии.

Изотипический контроль окрашивания полученных образцов осуществлялся с использованием мышиных IgG1-FITC и IgG2a-PE мАТ. Клетки маркировались анти-CD45 и анти-CD14 мАТ для выбора положения окна дискриминации

(гейта) для моноцитов и децидуальных макрофагов на графике прямого и бокового светорассеяния. При анализе корректировка гейта проводилась в системе FSC/SSC так, чтобы он включал более 88% CD45+CD14+ клеток. В каждом образце проводился анализ не менее 10000 клеток. Результаты оценивались в программе BD FACSDiva ("Becton Dickinson", USA).

Получение обогащенной популяции моноцитов и макрофагов

Получение обогащенной суспензии моноцитов и макрофагов из МНК осуществлялось стандартным методом двукратной адгезии на пластике. Для этого МНК, отмытые в среде RPMI1640, инкубировали в течение 45 минут в чаше Петри из пластика. По окончании инкубации чашу омывали и собирали адгезированные клетки с помощью скребка для клеток. Цитофлюориметрический контроль полученных клеток показал, что относительное содержание моноцитов или макрофагов (CD45+CD14+ клеток) в полученных образцах составляло $95,44 \pm 0,64$ %.

Процедура получения супернатантов 24-часовых культур

Обогащенную популяцию периферических моноцитов или макрофагов децидуальной оболочки доводили до концентрации 1×10^6 кл/мл в RPMI 1640 и культивировали в течение 24 часов при 37°C и 5% CO_2 . По завершении инкубации забирался супернатант для определения концентрации IL-10.

Иммуноферментный анализ

Определение уровня IL-10 в сыворотке крови и супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови и макрофагов децидуальной оболочки проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа интерлейкина-10 человека «ИФА-IL-10» (ООО «Цитокин», Россия) на приборе Multiscan EX (Labsystems, Финляндия)

2.2.4. Молекулярно-генетические методы

Выделение геномной ДНК

Получение геномной ДНК из клеток периферической венозной крови осуществляли термо-коагуляционным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Москва) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. В пробирку типа «Эппендорф» вносили 1 мл цельной крови и центрифугировали в течение 5 мин при комнатной температуре на скорости 3000 об/мин. Собиралась верхняя фракция клеточного осадка, которая замораживалась при -20° в течение 1 часа. Разморозка образцов проводилась при комнатной температуре. Образец смешивался с «ДНК-экспресс-кровь» в пропорции 1 к 1. Образцы гомогенизировались и инкубировались в течение 15 минут при температуре 99°C . По окончании давали остыть до 70°C и осаждали в течение 1 минуты на скорости 12000 об/мин. Полученный супернатант отбирался в новую пробирку и использовался в дальнейшем исследовании.

Постановка аллель-специфической ПЦР

Аллельные варианты гена IL-10 (аллели G(-1082)A, C(-592)A) исследовали с использованием наборов реагентов для ПЦР «SNP-экспресс» (Литех, Москва) в режиме реального времени. Анализ основан на одновременном проведении двух реакций амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Данный тип анализа позволяет определять как гетерозиготное, так и гомозиготное носительство. Рабочая смесь готовилась из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Taq-полимеразы. Готовили две рабочие смеси: с реакционной смесью «аллель-1» и с реакционной смесью «аллель-2». В каждую пробирку вносили 20 мкл рабочей смеси для амплификации и добавляли по 5 мкл образца, содержащего геномную ДНК. Капли осаждались кратковременным центрифугированием, и пробирки перемещали в амплификатор DT-Lite (ДНК-Технология, Россия).

Режим амплификации:

- 93°C – 1 минута;

далее 35 циклов:

- 93°C – 10 секунд; 64°C – 10 секунд; 72°C – 20 секунд (считывание).

Анализ проводился в программе RealTime_PCR (ДНК-Технология, Россия). Результат считался положительным, если значение FAM ct < 27, и отрицательным, если значение FAM ct > 30.

2.2.5. Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методами вариационной статистики с оценкой нормальности распределения по критериям Колмагорова-Смирнова и Лиллифорса. Параметрические показатели описывались с помощью среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), а статистическая значимость различий между показателями оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Непараметрические данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q25%–Q75%), и статистическая значимость различий между показателями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. При сравнении частот признаков, оцениваемых в двух независимых выборках, оценку статистической значимости различий качественных признаков проводили по χ^2 . Уровень $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый. Относительный риск статистически значимых факторов рассчитывался с помощью системы «OpenEpi» с определением 95%-го доверительного интервала (относительный риска – ОР, доверительный интервала – ДИ при уровне значимости 95%). Диагностическую значимость исследуемых показателей оценивали при помощи ROC-анализа. Данные ROC-анализа оценивались по показателю AUC (area under ROC-curve) – площадью, ограниченной ROC-кривой и осью

доли ложных положительных классификаций, а также по уровню чувствительности и специфичности. Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ Statistica 6.0, Microsoft Office 2007, MedCalc и OpenEpi.

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ЖЕНЩИН

3.1. Медико-социальный статус женщин исследуемых групп

Сравнительная характеристика данных медико-социального статуса обследованных женщин представлена в таблицах 3.1.1. – 3.1.8.

Возрастной состав женщин варьировался от 18 до 41 года (таблица 3.1.1.). Средний возраст пациенток между сравниваемыми группами статистически значимых различий не имел и составил в контрольной группе $29,27 \pm 0,59$ лет, в основной группе - $28,46 \pm 0,60$ лет, в подгруппе с ЗРП I степени – $28,54 \pm 0,90$ лет и с ЗРП II-III степени - $28,39 \pm 0,79$ ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Большинство беременных женщин были в возрасте от 21 до 30 лет: в контрольной группе таких было – 53,5%, в основной группе – 57,5%, в подгруппе с ЗРП I степени – 62,9% и с ЗРП II-III степени - 51,9% ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Возраст старше 30 лет имели 41 (40,6%) женщина контрольной и 40 (37,0%) основной группы, из которых 18 (33,3%) пациенток были с ЗРП I степени, 22 (40,7%) - с ЗРП II-III ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). В возрасте от 18 до 20 лет в контрольной группе было 6 (5,9%) женщин, в основной группе – 6 (5,5%), из них с ЗРП I степени – 2 (3,7%) и с ЗРП II-III степени 4 (7,4%) ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами), таблица 3.1.1.

При сравнении уровня образования у обследованных установлено, что пациентки контрольной группы – в 65,3% имели высшее образование, в 33,7% – среднее специальное, в 1,0% – начальное. В свою очередь женщины основной группы в 52,8% случаев имели высшее образование, в 45,4% – среднее специальное, в 1,9% – начальное, что статистически значимо не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$ во всех случаях). Женщины подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля и с

подгруппой ЗРП I степени реже имели высшее образование (38,9%, 65,3% и 66,7%, соответственно) и чаще имели среднее специальное (59,3% и 33,7%, ОР – 1,96; 95% ДИ – 1,26–3,04, $p=0,004$; 59,3% и 31,5%; ОР – 1,75; 95% ДИ – 1,19–2,58, $p=0,007$ - соответственно), таблица 3.1.2.

При сравнении социального положения обследованных установлено, что беременные основной и контрольной групп не имели статистически значимых различий по данным параметрам ($p>0,05$ во всех случаях), табл. 3.1.2.

20,4% пациенток основной группы являлись одинокими женщинами и реже состояли в браке – 79,6% без статистически значимых различий по сравнению с группой контроля ($p>0,05$ во всех случаях). Беременные подгрупп с ЗРП I и II-III степени так же статистически не отличались по данным параметрам ($p>0,05$), таблица 3.1.3.

Беременные женщины основной группы, по сравнению с женщинами группы контроля, чаще имели такую вредную привычку как табакокурение (52,8% против 20,8%; ОР 1,87; 95% ДИ 1,45–2,41, $p=0,000$). Некурящих женщин в основной группе было меньше - 51(47,2%) по сравнению с женщинами контрольной группы - 80 (79,2%) ($p=0,000$). Вредное воздействие на организм табака, по сравнению с группой контроля, чаще отмечали пациентки подгруппы с ЗРП I степени (50,0% против 20,8%; ОР 2,23; 95% ДИ 1,49–3,36, $p=0,000$) и с ЗРП II-III степени (55,6% против 20,8%; ОР 1,96; 95% ДИ 1,30–2,95, $p=0,000$), таблица 3.1.4.

В таблице 3.1.5. представлены данные о перенесенных заболеваниях и экстрагенитальной патологии у обследованных женщин. У всех женщин в анамнезе имели место инфекционные заболевания детского возраста (корь, коревая краснуха, скарлатина, ветряная оспа) ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контролем и между подгруппами). Заболевания дыхательной системы женщин группы контроля встречались у 49,5%, у женщин основной группы - 63,0%, в подгруппе с ЗРП I ст. - 59,3%, в подгруппе с ЗРП II-III степени - 66,7% ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной

группой и между подгруппами). Среди заболеваний дыхательной системы у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля наиболее часто встречался ларингит (14,8% против 4,0%; ОР 2,07; 95% ДИ 1,30-3,30; $p=0,036$). Статистически значимых различий в частоте заболеваемости пневмонией, гайморитом и отитом выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с группой контроля и между подгруппами).

Уровень заболеваемости сердечно-сосудистой системы у беременных женщин в основной группе по сравнению с группой контроля статистически значимо не отличался (14,8% против 5,9%, $p>0,05$). Однако у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с беременными женщинами группы контроля статистически значимо чаще выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы (22,2% против 5,9%, ОР 2,18, 95% ДИ 1,44-3,29, $p=0,006$). При сравнении подгрупп беременных женщин с ЗРП II-III и I степени значимых различий выявлено не было (22,2% против 7,4%, $p>0,05$). Вегетативной дисфункцией по сравнению с контролем в 2,3 раза чаще страдали пациентки основной группы (51,9% против 22,8%; ОР 1,77; ДИ 1,38-2,28, $p=0,000$) и в 1,7 раза женщины с ЗРП II-III степени (40,7% против 22,8%; ОР 1,68; ДИ 1,11-2,55, $p=0,031$). Женщины с ЗРП I степени в 2,7 раза чаще страдали ВСД по сравнению с контрольной группой (63,1% против 22,8%; ОР 3,08; ДИ 1,96-4,85, $p=0,000$). Вегетативная дисфункция по гипотоническому типу чаще встречалась в основной группе, за счет подгруппы с ЗРП I степени по сравнению с группой контроля (31,5% против 14,9%; ОР 1,5; 95% ДИ 1,17-1,93, $p=0,008$ - основная группа; 40,7% против 14,9%, ОР 2,19; 95% ДИ 1,47-3,26, $p=0,001$ - подгруппа с ЗРП I степени). Вегетативная дисфункция по гипертоническому типу, по сравнению с группой контроля, чаще встречалась: в основной группе (17,6% против 5,0%; ОР 1,65; 95% ДИ 1,27- 2,12, $p=0,008$), в подгруппах женщин с ЗРП I и II-III степени (18,5% против 5,0%, ОР 2,12; 95% ДИ 1,38-3,27, $p=0,015$ - подгруппа с ЗРП I степени; 16,7% против 5,0%, ОР 2,01; 95% ДИ 1,27-3,19, $p=0,033$ - подгруппа с ЗРП II-III степени). Статистически значимых различий между

подгруппами с ЗРП I и II-III степени по частоте встречаемости вегетативной дисфункции по гипертоническому типу выявлено не было ($p>0,05$). Беременные женщины подгруппы с ЗРП II-III степени чаще указывали на гипертоническую болезнь в анамнезе 13,0% против 3,0% женщин контрольной группы (ОР 2,26, 95% ДИ 1,41-3,63, $p=0,038$).

Заболевания мочевыделительной системы выявлялись чаще в основной группе за счет беременных женщин подгруппы с ЗРП II-III степени (16,7% против 4,0% группы контроля; ОР 1,61; 95% ДИ 1,23-2,12; $p=0,006$ для основной и 24,1% против 4,0% ОР 2,07; 95% ДИ 1,30-3,30; $p=0,000$ для ЗРП II-III). У женщин подгрупп с ЗРП II-III и I степени значимых различий в частоте заболеваний мочевыделительной системы выявлено не было (24,1% против 9,3%, $p>0,05$). Среди заболеваний мочевыделительной системы наиболее часто встречался хронический пиелонефрит в основной группе, за счет подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля (16,7% против 4,0%, ОР 1,61, 95% ДИ 1,23-2,12, $p=0,006$ - основная группа; 24,1% и 4,0% ОР 2,07; 95% ДИ 1,30-3,30; $p=0,000$ - подгруппа с ЗРП II-III степени). Частота встречаемости хронического пиелонефрита у женщин подгрупп с ЗРП II-III и I степени, статистически значимо не отличалась (24,1% против 9,3%, $p>0,05$).

Заболевания щитовидной железы чаще встречались у беременных женщин с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени, по сравнению с контрольной группой (9,3% против 2,0%; ОР 1,68; 95% ДИ 1,25-2,24 $p=0,050$, и 13,0% против 2,0%; ОР 2,42; 95% ДИ 1,59-3,68, $p=0,015$ - соответственно). Статистически значимых различий, по частоте заболеваний щитовидной железы, у беременных женщин подгруппы с ЗРП I степени и контрольной группой, а также между подгруппами с ЗРП II-III и I степени выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях).

Операции на органах брюшной полости в анамнезе чаще отмечали беременные основной группы 13,9% по сравнению с беременными контрольной группы 3,0% (ОР 1,71; 95% ДИ 1,33-2,20, $p=0,010$). Женщины

подгрупп с ЗРП I и II-III степени так же чаще отмечали операции на органах брюшной полости в анамнезе по сравнению с группой контроля (13,0% против 3,0%, ОР 2,16; 95% ДИ 1,35-3,45, $p=0,038$ - подгруппа с ЗРП I степени; 14,8% против 3,0%, ОР 2,28; 95% ДИ 1,48-3,51, $p=0,016$ - подгруппа с ЗРП II-III степени), статистически значимых различий между подгруппами с ЗРП I и II-III степени выявлено не было ($p>0,05$).

Наличие двух и более экстрагенитальных заболеваний, по сравнению с группой контроля, чаще встречалось у пациенток основной группы, за счет подгруппы пациенток с ЗРП II-III степени (19,4% против 8,0%, ОР 1,50; 95% ДИ 1,14-1,96, $p=0,027$ - основная группа; 27,8% против 8,0%, ОР 2,21; 95% ДИ 1,48-3,28, $p=0,002$ - подгруппа с ЗРП II-III степени).

Частота встречаемости таких заболеваний, как хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, варикозная болезнь нижних конечностей, в сравниваемых группах статистически значимо не отличалась ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами), таблица 3.1.5.

Данные анализа возраста менархе, характера менструальной функции и начала половой жизни представлены в таблице 3.1.6. Установлено, что средний возраст менархе в контрольной группе составил $12,87\pm 2,01$ лет, в основной группе – $12,72\pm 1,59$ лет, у беременных с ЗРП I степени $12,98\pm 1,63$ лет, с ЗРП II-III степени $12,52\pm 1,52$ ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Раннее менархе (до 11 лет) отмечено у 14 (13,9%) беременных контрольной группы, у 8 (7,4%) пациенток основной группы, из них по 4 (7,4%) у женщин с ЗРП I и II-III степени соответственно ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Позднее менархе (после 16 лет) в группе контроля выявлено у 5 (5,0%) женщин, в основной группе у 8 (7,4%) женщин, у 6 (11,1%) женщин с ЗРП I и у 2 (3,7%) с ЗРП II-III степени ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами).

Нарушение менструальной функции по типу циклических кровотечений, по сравнению с группой контроля, чаще встречались у пациенток с ЗРП I степени (11,1% против 2,0%; ОР 1,70; 95% ДИ 1,22–2,37, $p=0,039$). Однако в основной группе и подгруппе с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля различий в частоте циклических нарушений менструальной функции выявлено не было ($p>0,05$), таблица 3.1.6.

Беременные женщины подгруппы с ЗРП I степени чаще, по сравнению с группой контроля, отмечали нарушения менструальной функции по типу гиперполименореи (27,8% против 12,9%, ОР 1,75; 95% ДИ 1,13-2,69, $p=0,038$). Однако в основной группе и подгруппе с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля различий в частоте нарушений менструальной функции по типу гиперполименореи выявлено не было ($p>0,05$), таблица 3.1.6.

Альгодисменорея выявлена у 45,5% женщин контрольной группы, у 43 (39,8%) женщин основной группы, у 26 (48,2%) - в подгруппе с ЗРП I степени и у 17 (31,5%) - в подгруппе с ЗРП II-III степени и ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами).

Средний возраст начала половой жизни у беременных анализируемых групп был сопоставим: в контрольной группе - $17,95\pm 0,20$ лет, в основной - $17,87\pm 0,18$ лет ($p>0,05$). При этом начало половой жизни до 16 лет отмечали 21,3% женщин основной группы и 24,8% опрошенных контрольной ($p>0,05$); от 16 до 18 лет - 44,4% женщин основной группы и 38,6% контрольной ($p>0,05$); от 19 лет до 25 лет - 34,3% женщин основной группы и 36,6% контрольной ($p>0,05$), без статистически значимых различий между подгруппами с ЗРП I и II-III степени и по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$), таблица 3.1.6.

Сравнительный анализ перенесенных гинекологических заболеваний у обследованных представлен в таблице 3.1.7. Особое внимание обращает на себя тот факт, что беременные женщины основной группы, за счет подгруппы женщин с ЗРП I степени, по сравнению с группой контроля, чаще

отмечали в анамнезе воспалительные заболевания в виде вульвагинитов (60,2% против 40,6%; ОР – 1,47; 95% ДИ – 1,12–1,93, $p=0,007$ - основная группа и 68,5% против 40,6%; ОР – 2,15; 95% ДИ – 1,33–3,47, $p=0,002$ - подгруппа с ЗРП I степени). У женщин с ЗРП и ЗРП I степени, по сравнению с группой контроля, чаще диагностировали миому матки (13,0% против 2,0%; ОР – 1,80; 95% ДИ – 1,42–2,27, $p=0,006$ - основная группа и 18,5% против 2,0%; ОР – 2,71; 95% ДИ – 1,90–3,85, $p=0,001$ - подгруппа с ЗРП I степени). Эндометриоз, по сравнению с группой контроля, чаще выявлялся у женщин подгруппы с ЗРП I степени (9,3% против 1,0%; ОР – 2,53; 95% ДИ – 1,66–3,88, $p=0,035$), без статистически значимых различий между подгруппами ($p>0,05$). Частота встречаемости воспалительных заболеваний матки и ее придатков (эндометрит, сальпингоофорит), заболеваний шейки матки, кист яичников, оперативных вмешательств на придатках матки, бесплодия I-II, в сравниваемых группах статистически значимо не отличались ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами), таблица 3.1.7.

Анализируя данные акушерского анамнеза, представленные в таблице 3.1.8., выявлено отсутствие статистически значимых различий в соотношении первобеременных и повторнобеременных в контрольной и основной группе и в подгруппах с ЗРП I и II-III степени ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Первые роды предстояли 57 (56,4%) женщинам контрольной группы, и 63 (58,3%) - основной группы ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Своевременные роды в анамнезе одинаково часто имели женщины основной и контрольной групп - 39,6% и 32,4% - соответственно, преждевременные роды – 9,3% пациенток основной группы и 4,0% – контрольной - без статистически значимых различий между подгруппами ($p>0,05$ во всех случаях). Завершение первой беременности ранним самопроизвольным выкидышем выявлялось у

24(22,2%) пациенток основной группы, у 12 (11,9%) контрольной ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами).

Привычное невынашивание беременности ранних сроков чаще наблюдалось у женщин основной группы и в подгруппе с ЗРП I степени по сравнению с контролем (15,7% против 5,0%; ОР 1,59; 95% ДИ – 1,21-2,08 $p=0,021$ - основная группа; и 16,7% против 5,0%; ОР 2,01; 95% ДИ – 1,27-3,19 $p=0,033$ - подгруппа с ЗРП I степени). Статистически значимые различия между подгруппами женщин с ЗРП I и II-III степени в частоте встречаемости привычного невынашивания беременности ранних сроков выявлено не было ($p>0,05$). Медицинские аборт, предшествующие данной беременности, чаще наблюдались у женщин основной группы по сравнению с группой контроля (16,7% против 5,9%; ОР 1,54; 95% ДИ 1,17- 2,03, $p=0,027$), без статистически значимых различий между подгруппами с ЗРП I и II-III степени ($p>0,05$). Три и более медицинских абортов перед данной беременностью чаще встречались у беременных женщин подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля (18,5% против 4,0%; ОР 2,29; 95% ДИ 1,52-3,46, $p=0,003$); и чаще по сравнению с подгруппой женщин с ЗРП I степени (18,5% против 1,9%; ОР 2,23; 95% ДИ 1,79-2,77, $p=0,006$). ЗРП у предыдущих детей чаще выявлялась у женщин основной группы за счет женщин подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля (13,9% против 4,0%; ОР 1,61; 95% ДИ 1,23-2,12, $p=0,024$ - основная группа; 16,7% против 4,0%; ОР 2,19; 95% ДИ 1,41-3,38, $p=0,016$ - подгруппа ЗРП II-III степени). Статистически значимых различий случаев внематочной беременности, прерываний беременности по медицинским показаниям; перинатальных потерь в анамнезе; два, три и более абортов перед первыми родами у женщин основной группы выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контролем и между основными подгруппами), таблица 3.1.8.

Дополнительно нами проанализированы данные медико-социального статуса и данные анамнеза женщин, дети которых родились с ЗРП. Средний

возраст женщин, родивших детей с ЗРП составил $28,05 \pm 0,78$ лет ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). В возрасте от 21 до 30 лет 42 (56,7%) женщины ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). Возраст старше 30 лет имели 28 (37,8%) пациенток ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами). В возрасте от 18 до 20 лет было 4 (5,4%) женщины ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами), таблица 3.1.1. Значимых отличий в уровне образования и социального положения у женщин данной группы выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами), таблица 3.1.2.

Обращает на себя внимание то, что в группе женщин, родивших детей с ЗРП, статистически чаще встречались одинокие женщины по сравнению с группой контроля (25,7% против 9,9%; ОР - 1,74; 95% ДИ - 1,24-2,44) таблица 3.1.3. Данные пациентки чаще имели такую вредную привычку как табакокурение (48,6% против 20,8%; ОР - 1,91; 95% ДИ 1,41-2,72, $p = 0,000$), таблица 3.1.4.

Женщины, родившие детей с ЗРП по сравнению с беременными женщинами контрольной группы, чаще отмечали в анамнезе: заболевания дыхательной системы (66,2% против 49,5%, ОР - 1,51, 95% ДИ 1,03-2,20, $p = 0,040$); вегетативную дисфункцию (48,6% против 22,8%, ОР - 1,86, 95% ДИ 1,34-2,59, $p = 0,001$), в том числе вегетативную дисфункцию по гипотоническому типу (28,4% против 14,9%, ОР - 1,53, 95% ДИ 1,08-2,17, $p = 0,046$) и гипертоническому типу (17,6% против 5,0%, ОР - 1,86, 95% ДИ 1,31-2,63, $p = 0,014$); заболевания мочевыделительной системы, в том числе хронический пиелонефрит (18,9% против 4,0%, ОР - 2,04, 95% ДИ 1,48-2,79, $p = 0,003$); заболевания щитовидной железы (10,8% против 2,0%, ОР - 2,00, 95% ДИ 1,39-2,78, $p = 0,031$), операции на органах брюшной полости (13,5% против 3,0%, ОР - 1,95, 95% ДИ 1,37-2,77, $p = 0,020$). У этих женщин чаще

выявлялись два и более экстрагенитальных заболеваний (25,7% против 8,0%, ОР - 1,89, 95% ДИ 1,37-2,62, $p=0,003$), таблица 3.1.5.

Следует отметить, что у пациенток, родивших детей с ЗРП, по сравнению с показателями контрольной группы статистически значимой разницы в возрасте менархе, характере менструальной функции и начала половой жизни выявлено не было, ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами), таблица 3.1.6.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток, родивших детей с ЗРП, статистически чаще выявлялись воспалительные заболевания (по типу вульвовагинитов) и миома матки по сравнению с группой контроля (56,8% против 40,6%, ОР - 1,46, 95% ДИ 1,02-2,07, $p=0,049$ и 12,2% против 2,0%, ОР - 2,06, 95% ДИ 1,47-2,29, $p=0,015$ - соответственно), таблица 3.1.7.

Пациентки, родившие детей с ЗРП по сравнению с беременными женщинами контрольной группы, статистически значимо чаще отмечали в анамнезе медицинские аборты (36,5% против 19,8%, ОР - 1,57, 95% ДИ 1,12-2,19, $p=0,022$), медицинский аборт, предшествующий данной беременности (17,6% против 5,9%, ОР - 1,75, 95% ДИ 1,22-2,52, $p=0,028$), привычное невынашивание беременности ранних сроков (16,2% против 5,0%, ОР - 1,80, 95% ДИ 1,25-2,59, $p=0,026$). У женщин данной группы от предыдущих беременностей чаще рождались дети с ЗРП (14,9% против 4,0%, ОР - 1,86, 95% ДИ 1,30-2,67, $p=0,023$), таблица 3.1.8.

Мы не выявили статистически значимых отличий по клинической характеристике между подгруппой женщин, родивших детей с ЗРП, и подгруппой женщин, которым был поставлен диагноз ЗРП по данным УЗИ, но данный диагноз не подтвердился при рождении.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что практически у каждой беременной женщины с ЗРП имелся комплекс причин, которые в разной степени влияли на ее способность к вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка. Сочетание патологий даже легкой степени приводило к осложненному течению беременности. Наиболее

значимыми факторами риска развития ЗРП являлись беременность вне брака, табакокурение, экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

В анамнезе у беременных женщин с ЗРП I степени чаще отмечали сопутствующую экстрагенитальную патологию (вегетативную дисфункцию по гипотоническому и гипертоническому типам, операции на органах брюшной полости в анамнезе), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки, эндометриоз, циклические нарушения менструальной функции и нарушения по типу гиперполименореи, привычное невынашивание беременности ранних сроков, вульвовагиниты).

В анамнезе у беременных женщин с ЗРП II-III степени чаще выявлялось средне-специальное образование, экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной системы, щитовидной железы, экстрагенитальные операции), три и более медицинских абортов перед данной беременностью и ЗРП у предыдущих детей.

Женщины, дети которых родились с задержкой роста, чаще были одинокие, с никотиновой зависимостью, с сопутствующей экстрагенитальной патологией (заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной системы, щитовидной железы, экстрагенитальные операции) и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (миома матки, медицинские аборты, предшествующие данной беременности, привычное невынашивание беременности ранних сроков, вульвовагиниты, ЗРП у предыдущих детей).

Факторами риска рождения детей с задержкой внутриутробного роста являются: курение (ОР=1,91), наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит (ОР=2,04), заболевания щитовидной железы (ОР=2,00), экстрагенитальные операции (ОР=1,95), два и более экстрагенитальных заболевания (ОР=1,89), вегетативная дисфункция по гипертоническому (ОР=1,86) и гипотоническому типам (ОР=1,53),

заболевания дыхательной системы (OR=1,51)), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки (OR=2,06), ЗРП у предыдущих детей (OR=1,86), привычное невынашивание ранних сроков (OR=1,80), медицинские аборт перед первыми родами (OR=1,75), вульвовагиниты (OR=1,46)).

Таблица 3.1.1

Сравнительная характеристика возрастного состава женщин

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Средний возраст	29,27±0,59	28,46±0,60	28,54±0,90	28,39±0,79	28,05±0,78
18-20 лет	6(5,9%)	6(5,5%)	2(3,7%)	4(7,4%)	4(5,4%)
21-25	25 (24,8%)	29(26,9%)	14 (25,9%)	15(27,8%)	24(32,4%)
26-30	29 (28,7%)	33(30,6%)	20(37,0%)	13(24,1%)	18 (24,3%)
31-35	22 (21,8%)	27 (25,0%)	12 (22,2%)	15(27,8%)	18 (24,3%)
36 и выше	19(18,8%)	13 (12,0%)	6 (11,1%)	7 (13,0%)	10 (13,5%)

Таблица 3.1.2

Сравнительная характеристика образовательного уровня и социального положения женщин

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Уровень образования					
Высшее	66(65,3%)	57 (52,8%)	36 (66,7%)	21(38,9%) p ₁ =0,004 p ₂ =0,007	37 (50,0%)
Средне-специальное	34(33,7%)	49(45,4%)	17 (31,5%)	32(59,3%) p ₁ =0,004 p ₂ =0,007 1,96(1,26-3,04)* 1,75(1,19-2,58) ^y	38(48,6%)
<i>ОР (95% ДИ)</i>					
Начальное	1(1,0%)	2(1,9%)	1(1,9%)	1(1,9%)	1(1,4%)
Социальное положение					
Служащие	55(54,5%)	56(51,9%)	30 (55,6%)	26(48,2%)	35(47,3%)
Рабочие	22(21,8%)	20(18,5%)	6(11,1%)	14 (25,9%)	14(18,9%)
Учащиеся	1(1,0%)	2(1,9%)	1(1,9%)	1(1,9%)	2(27%)
Безработные	23(22,8%)	30(27,8%)	17(31,5%)	13(24,1%)	23(31,1%)

Примечание: * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; ^y - относительный риск и 95% доверительный интервал ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

Таблица 3.1.3

Семейное положение женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Одинокие <i>ОР (95% ДИ)</i>	10(9,9%)	22(20,4%)	11(20,4%)	11(20,4%)	19(25,7%) $p_1=0,010$ 1,74(1,24-2,44)
Замужем	91(90,1%)	86(79,6%)	43 (79,6%)	43 (79,6%)	55(74,3%) $p_1=0,010$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой

Таблица 3.1.4

Хронические интоксикации (табакокурение) у женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Некурящие	80(79,2%)	51(47,2%) $p_1=0,000$	27(50,0%) $p_1=0,000$	24(44,4%) $p_1=0,000$	51(47,2%) $p_1=0,000$
Табакокурение <i>ОР (95% ДИ)</i>	21(20,8%)	57(52,8%) $p_1=0,000$ 1,87 (1,45-2,41)*	27(50,0%) $p_1=0,000$ 2,23 (1,49-3,36)*	30(55,6%) $p_1=0,000$ 1,96 (1,30-2,95)*	36(48,6%) $p_1=0,000$ 1,91 (1,41-2,72)*

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой

Таблица 3.1.5

Перенесенные заболевания, операции и экстрагенитальная патология у женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Детские инфекции	76(75,3%)	86 (79,6%)	42(77,8%)	44(81,5%)	61 (82,6%)
Заболевания дыхательной системы (всего) <i>ОР (95% ДИ)</i>	50(49,5%)	68(63,0%)	32(59,3%)	36(66,7%)	49(66,2%) $p_1=0,040$ 1,51 (1,03-2,20)*
-пневмонии, бронхиты	35(34,7%)	44(40,7%)	20(37,0%)	24(44,4%)	28(37,8%)
-ларингит <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	13(12,0%) $p_1=0,060$ 1,55 (1,15-2,09)*	5(9,3%)	8(14,8%) $p_1=0,036$ 2,07 (1,30-3,30)*	8(10,8%)

Продолжение таблицы 3.1.5

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
-гайморит	0(0%)	5(4,6%)	2(3,7%)	3(5,6%)	3(4,1%)
-отит	14(13,9%)	12(11,1%)	7(13,0%)	5(9,3%)	8(10,8%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (всего): <i>ОР (95% ДИ)</i>	6(5,9%)	16(14,8%)	4(7,4)	12(22,2%) $p_1=0,006$ $2,18 (1,44-3,29)^*$	11(14,9%)
-пролапс митрального и трикуспидального клапанов	3(3,0%)	7(6,5%)	2(3,7%)	5(9,3%)	5(6,8%)
-гипертоническая болезнь <i>ОР (95% ДИ)</i>	3(3,0%)	9(8,3%)	2(3,7%)	7(13,0%) $p_1=0,038$ $2,26 (1,41-3,63)^*$	6(8,1%)
Вегетативная дисфункция - всех типов <i>ОР (95% ДИ)</i>	23(22,8%)	56(51,9%) $p_1=0,000$ $1,77 (1,38-2,28)^*$	34(63,1%) $p_1=0,000$ $3,08 (1,96-4,85)^*$	22(40,7%) $p_1=0,031$ $p_2=0,034$ $1,68 (1,11-2,55)^*$	36(48,6%) $p_1=0,001$ $1,86 (1,34-2,59)^*$
- гипотоническому типу <i>ОР (95% ДИ)</i>	15(14,9%)	34(31,5%) $p_1=0,008$ $1,50 (1,17-1,93)^*$	22(40,7%) $p_1=0,001$ $2,19 (1,47-3,26)^*$	12(22,2%)	21(28,4%) $p_1=0,046$ $1,53 (1,08-2,17)^*$
- гипертоническому типу <i>ОР (95% ДИ)</i>	5(5,0%)	19(17,6%) $p_1=0,008$ $1,65 (1,27-2,12)^*$	10(18,5%) $p_1=0,015$ $2,12 (1,38-3,27)^*$	9(16,7%) $p_1=0,033$ $2,01(1,27-3,19)^*$	13(17,6%) $p_1=0,014$ $1,86(1,31-2,63)^*$
- смешанному типу	3(3,0%)	3(2,8%)	2(3,7%)	1(1,9%)	2(2,7%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта (всего):	17(16,8%)	16(14,8%)	7(13,0%)	9(16,7%)	16(14,8%)
- ДЖВП	5(5,0%)	2(1,9%)	1(1,9%)	2(3,7%)	2(2,7%)
- хр. гастрит	15(14,9%)	14(13,0%)	7(13,0%)	7(13,0%)	11(14,9%)
Заболевания мочевыделительной системы (всего): <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	18(16,7%) $p_1=0,006$ $1,61 (1,23-2,12)^*$	5(9,3%)	13(24,1%) $p_1=0,000$ $2,07 (1,30-3,30)^*$	14(18,9%) $p_1=0,003$ $2,04 (1,48-2,79)^*$

Продолжение таблицы 3.1.5

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
- хр. пиелонефрит <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	18(16,7%) $p_1=0,006$ $1,61 (1,23-2,12)^*$	5(9,3%)	13(24,1%) $p_1=0,000$ $2,07 (1,30-3,30)^*$	14(18,9%) $p_1=0,003$ $2,04 (1,48-2,79)^*$
Заболевания щитовидной железы <i>ОР (95% ДИ)</i>	2(2,0%)	10(9,3%) $p_1=0,050$ $1,68 (1,25-2,24)^*$	3(5,6%)	7(13,0%) $p_1=0,015$ $2,42 (1,59-3,68)^*$	8(10,8%) $p_1=0,031$ $2,00 (1,39-2,87)^*$
Варикозная болезнь нижних конечностей	4(4,0%)	10(9,3%)	5(9,3%)	5(9,3%)	5(6,8%)
Операции на органах брюшной полости в анамнезе <i>ОР (95% ДИ)</i>	3(3,0%)	15(13,9%) $p_1=0,010$ $1,71 (1,33-2,20)^*$	7(13,0%) $p_1=0,038$ $2,16 (1,35-3,45)^*$	8(14,8%) $p_1=0,016$ $2,28 (1,48-3,51)^*$	10(13,5%) $p_1=0,020$ $1,95 (1,37-2,77)^*$
2 и более ЭГЗ <i>ОР (95% ДИ)</i>	8(8,0%)	21(19,4%) $p_1=0,027$ $1,50 (1,14-1,96)^*$	6(11,1%)	15(27,8%) $p_1=0,002$ $2,21 (1,48-3,28)^*$	19(25,7%) $p_1=0,003$ $1,89 (1,37-2,62)^*$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.1.6

Возраст менархе, характер менструальной функции и начала половой жизни у женщин

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Менструальная функция не нарушена	48(47,5%)	57(52,8%)	26(48,2%)	31(57,4%)	43(58,1%)
Средний возраст менархе	12,87±2,01	12,72±1,59	12,98±1,63	12,52±1,52	12,68±1,43
Раннее менархе (до 11 лет)	14(13,9%)	8(7,4%)	4(7,4%)	4(7,4%)	4(5,4%)
Позднее менархе (после 16 лет)	5(5,0%)	8(7,4%)	6(11,1%)	2(3,7%)	6(8,1%)
Нарушение менструальной функции:					
циклические нарушения <i>ОР (95% ДИ)</i>	2(2,0%)	8(7,4%)	6(11,1%) $p_1=0,039$ 1,70 (1,22-2,37)	2(3,7%)	4(5,4%)
гиперполименорея <i>ОР (95% ДИ)</i>	13(12,9%)	26(24,1%)	15(27,8%) $p_1=0,038$ 1,75(1,13-2,69*)	11(20,4%)	16(21,6%)
альгодисменорея	46(45,5%)	43(39,8%)	26(48,2%)	17(31,5%)	24(32,4%)
Возраст начала половой жизни:					
Средний возраст начала половой жизни	17,95±0,20	17,87±0,18	17,87±0,25	17,87±0,25	13(17,6%)
- до 16 лет	25(24,8%)	23(21,3%)	14(25,9%)	9(16,7%)	31(41,89%)
-16-18 лет	39(38,6%)	48(44,4%)	23(42,6%)	25(46,3%)	30(40,5%)
-19-25 лет	37(36,6%)	37(34,3%)	17(31,5%)	20(37,0%)	43(58,1%)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.1.7

Сравнительная характеристика перенесенных гинекологических заболеваний у женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Отсутствуют	9(8,9%)	12(11,1%)	5(9,3%)	7(13,0%)	8(10,8%)
Воспалительные заболевания гениталий:					
-эндомиометрит	17(16,8%)	13(12,0%)	8(14,8%)	5(9,3%)	9(12,2%)
- сальпингоофорит	16(15,8%)	28(25,9%)	16(29,6%)	12(22,2%)	19(25,7%)
Неопухольевые заболевания шейки матки:	51(50,5%)	59(54,6%)	27(50,0%)	32(59,3%)	40(54,1%)
Лечение шейки матки до беременности проведено (ДЭК, КК, РВХ)	35(34,7%)	34(31,5%)	14(25,9%)	20(37,0%)	22(29,7%)
Лечения шейки матки не проводилось	16(15,8%)	25(23,2%)	13(24,1%)	12(22,2%)	18(24,3%)
Вульвовагиниты <i>ОР (95% ДИ)</i>	41(40,6%)	65(60,2%) $p_1=0,007$ <i>1,47 (1,12-1,93)*</i>	37(68,5%) $p_1=0,002$ <i>2,15 (1,33-3,47)*</i>	28(51,9%)	42(56,8%) $p_1=0,049$ <i>1,46 (1,02-2,07)*</i>
Кисты яичников	7(6,9%)	8(7,4%)	6(11,1%)	2(3,7%)	5(6,8%)
Миома матки <i>ОР (95% ДИ)</i>	2(2,0%)	14(13,0%) $p_1=0,006$ <i>1,80(1,42-2,27)*</i>	10(18,5%) $p_1=0,001$ <i>2,71(1,90-3,85)*</i>	4(7,4%)	9(12,2%) $p_1=0,015$ <i>2,06(1,47-2,29)*</i>
Эндометриоз <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	7(6,5%)	5(9,3%) $p_1=0,035$ <i>2,53(1,66-3,88)*</i>	2(3,7%)	4(5,4%)
Операции на придатках матки	1(1,0%)	7(6,5%)	3(5,6%)	4(7,4%)	5(6,8%)
Бесплодие I, II	11(10,9%)	20(18,5%)	10(18,5%)	10(18,5%)	12(16,2%)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3.1.8

Акушерский анамнез женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Первобеременные	32(31,7%)	40(37,0%)	16(29,6%)	24(44,4%)	30(40,5%)
Повторнобеременные	69(68,3%)	68(63,0%)	38(70,4%)	30(55,6%)	41(55,5%)
Первородящие	57(56,4%)	63(58,3%)	29(53,7%)	34(63,0%)	47(63,5%)
Повторнородящие	44(43,6%)	45(41,7%)	25(46,3%)	20(37,0%)	27(36,5%)
Своевременные роды	40(39,6%)	35(32,4%)	19(35,2%)	16(29,6%)	21(28,4%)
Преждевременные роды	4(4,0%)	10(9,3%)	6(11,1%)	4(7,4%)	7(9,5%)
Внематочная беременность	3(3,0%)	1(0,9%)	1(1,9%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Самопроизвольные выкидыши ранних сроков в анамнезе	12(11,9%)	24(22,2%)	13(24,1%)	11(20,4%)	18(24,3%)
Медицинские аборт в анамнезе <i>ОР (95% ДИ)</i>	20(19,8%)	34(31,5%)	20(37,0%)	14(25,9%)	27(36,5%) $p_1=0,022$ $1,57(1,12-2,19)$
Медицинский аборт предшествующий данной беременности <i>ОР (95% ДИ)</i>	6(5,9%)	18(16,7%) $p_1=0,027$ $1,54(1,17-2,03)^*$	9(16,7%)	9(16,7%)	13(17,6%) $p_1=0,028$ $1,75(1,22-2,52)^*$
Аборты перед первыми родами 3 и более	0(0%)	3(2,8%)	1(1,9%)	2(3,7%)	3(4,1%)
Аборты перед повторным родами 3 и более <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	11(10,2%)	1(1,9%)	10(18,5%) $p_1=0,003$ $p_2=0,006$ $2,29(1,52-3,46)^*$ $2,23(1,79-2,77)^y$	9(12,2%)
Прерывание беременности по медицинским показаниям	0(0%)	1(0,9%)	0(0%)	1(1,9%)	1(1,4%)
Привычное невынашивание беременности ранних сроков <i>ОР (95% ДИ)</i>	5(5,0%)	17(15,7%) $p_1=0,021$ $1,59(1,21-2,08)^*$	9(16,7%) $p_1=0,033$ $2,01(1,27-3,19)^*$	8(14,8%)	12(16,2%) $p_1=0,026$ $1,80(1,25-2,59)^*$
Перинатальные потери	0(0,0%)	2(1,9%)	2(3,7%)	0(0,0%)	2(2,7%)
ЗРП у предыдущих детей <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	15(13,9%) $p_1=0,024$ $1,61(1,23-2,12)^*$	6(11,1%)	9(16,7%) $p_1=0,016$ $2,19(1,41-3,38)^*$	11(14,9%) $p_1=0,023$ $1,86(1,30-2,67)^*$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

3.2. Течение и исход беременности в исследуемых группах

Течение и исход настоящей беременности женщин в исследуемых группах представлен в таблицах 3.2.1 – 3.2.4.

Нами было выявлено, что угроза прерывания беременности чаще развивалась в основной группе беременных женщин и подгруппах с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем (60,2% против 34,7%, ОР 1,50, 95% ДИ 1,25-2,17, $p=0,000$ - основная группа; 63,0% против 34,7%, ОР 2,12, 95% ДИ 1,35-3,33, $p=0,001$ - подгруппа ЗРП I степени; 57,4% против 34,7%, ОР 1,82, 95% ДИ 1,18-2,81, $p=0,010$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

В I триместре угроза прерывания беременности чаще наблюдалась в основной группе и подгруппе с ЗРП I степени по сравнению с контролем (51,9% против 34,7%, ОР 1,40, 95% ДИ 1,08-1,81, $p=0,018$ - основная группа; 53,7% против 34,7%, ОР 1,65, 95% ДИ 1,07-2,53, $p=0,034$ - подгруппа ЗРП I степени).

Во II триместре угроза прерывания беременности чаще наблюдалась в основной группе и подгруппах с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем (55,6% против 21,8%, ОР 1,94, 95% ДИ 1,50-2,51, $p=0,000$ - основная группа; 61,1% против 21,8%, ОР 2,86, 95% ДИ 1,85-4,42, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП I степени; 50,0% против 21,8%, ОР 2,16, 95% ДИ 1,43-3,27, $p=0,001$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Значимых отличий в частоте возникновения угрозы прерывания беременности между подгруппами ЗРП I и II-III степени выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях), таблица 3.2.1.

Наиболее часто беременность осложнялась развитием плацентарных нарушений у женщин основной группы и подгруппах с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем (82,4 против 0,0%, ОР 4,48, 95% ДИ 3,25-6,18, $p=0,000$ - основная группа; 64,8% против 0,0%, ОР 6,32, 95% ДИ 4,18-9,54, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП I степени; 100,% против 0,0%, ОР 11,10, 95% ДИ 6,15-20,05, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Значимых отличий в частоте развития дисфункции плаценты между подгруппами с ЗРП I и II-III степени выявлено не было ($p>0,05$).

Статистически значимым осложнением беременности явилась артериальная гипертензия, вызванная беременностью, у женщин основной группы и женщин с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем (9,3% против 1,0%, ОР 1,84, 95% ДИ 1,45-2,32, $p=0,018$ - основная группа; 9,3% против 1,0%, ОР 2,53, 95% ДИ 1,66-3,88, $p=0,035$ - подгруппа ЗРП I степени; 9,3% против 1,0%, ОР 2,53, 95% ДИ 1,66-3,88, $p=0,035$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Статистически значимой разницы в частоте развития артериальной гипертензии, вызванной беременностью, между подгруппами с ЗРП I и II-III степени выявлено не было ($p>0,05$).

Гестационный диабет встречался у 9,3% женщин основной группы против 2,0% женщин контрольной группы, (ОР 1,68, 95% ДИ 1,25-2,24, $p=0,050$) и у 11,1% женщин с ЗРП II-III степени против 2,0% женщин контрольной группы (ОР 2,30, 95% ДИ 1,45-3,65, $p=0,039$). Статистически значимой разницы между подгруппами с ЗРП I и II-III степени выявлено не было ($p>0,05$).

Маловодие выявлялось чаще у женщин в основной группе и подгруппах с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем (26,9% против 1,0%, ОР 2,19, 95% ДИ 1,83-2,62, $p=0,000$ - основная группа; 16,7% против 1,0%, ОР 2,90, 95% ДИ 2,11-3,99, $p=0,001$ - подгруппа ЗРП I степени; 37,0% против 1,0%, ОР 3,75, 95% ДИ 2,77-5,10, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени). У беременных женщин с ЗРП II-III степени маловодие развивалось чаще по сравнению с женщинами с ЗРП I степени (37,0% против 16,7%, ОР 1,60, 95% ДИ 1,13-2,28, $p=0,030$).

Частота встречаемости при беременности преэклампсии, анемии, ОРВИ, рвоты, отеков, вызванных беременностью, многоводия, гестационного пиелонефрита и солевого диатеза не отличалась по сравнению

с контрольной группой и между подгруппами ($p > 0,05$ во всех случаях), таблица 3.2.1.

Сравнительная характеристика исходов беременности у обследованных женщин представлена в таблице 3.2.2.

Средний срок беременности на момент родоразрешения в контрольной группе составил $38,80 \pm 0,13$, в основной группе с ЗРП $36,79 \pm 0,30$ недель, ЗРП I степени - $38,06 \pm 0,80$ недель, ЗРП II - III степени $35,57 \pm 0,46$ недель ($p > 0,05$ во всех случаях по сравнению с контролем и между подгруппами). У 98 (97,0%) пациенток контрольной группы беременность завершилась своевременными родами, в то время как у женщин основной группы чаще беременность заканчивалась преждевременными родами (29,6% против 3,0%, ОР 2,09, 95% ДИ 1,72-2,55, $p = 0,000$). У женщин с ЗРП II-III степени чаще беременность заканчивалась преждевременными родами по сравнению с контролем (46,3% против 3,0%, ОР 3,91, 95% ДИ 2,77-5,52, $p = 0,000$) и по сравнению с подгруппой с ЗРП I степени (46,3% против 13,0%, ОР 2,05, 95% ДИ 1,46-2,88, $p = 0,000$).

Среди преждевременных родов родоразрешения в сроке 22-27 недель гестации не было ни одного случая во всех группах обследованных женщин ($p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой и между подгруппами).

Родоразрешение в сроке 28-30 недель гестации чаще происходило у женщин основной группы по сравнению с контрольной (8,3% против 0,0%, ОР 2,02, 95% ДИ 1,76-2,33, $p = 0,008$) за счет женщин подгруппы с ЗРП II-III степени (11,1% против 0,0%, ОР 3,10, 95% ДИ 2,46-3,92, $p = 0,003$).

Преждевременные роды в сроке гестации 31-33 недели у женщин основной группы происходили чаще, так же за счет женщин подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с контрольной (10,2% против 0,0%, ОР 2,04, 95% ДИ 1,77-2,35, $p = 0,003$ и 16,7% против 0,0%, ОР 3,24, 95% ДИ 2,55-4,14, $p = 0,000$ - соответственно).

Преждевременные роды в сроке гестации 34-36 недель по сравнению с контрольной чаще происходили у женщин основной группы (11,1% против

3,0%, ОР 1,62, 95% ДИ 1,21-2,16, $p=0,044$) и у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени (18,5% против 3,0%, ОР 2,48, 95% ДИ 1,69-3,65, $p=0,003$), таблица 3.2.2.

При сравнении частоты преждевременных родов между подгруппами было выявлено, что преждевременные роды происходили чаще у женщин с ЗРП II-III степени в сроке гестации 31-33 недель (16,7% против 3,7%, ОР 1,76, 95% ДИ 1,24-2,51, $p=0,056$) и в сроке 34-36 недель беременности (18,5% против 3,7%, ОР 1,82, 95% ДИ 1,30-2,54, $p=0,032$).

Статистически значимой разницы в частоте встречаемости преждевременных родов в сроке 28-30 недель гестации между подгруппами с ЗРП I и II-III степени выявлено не было ($p>0,05$).

Роды без осложнений по сравнению с контролем реже развивались у пациенток основной группы (12,0% против 27,7%, $p=0,007$) и женщин с ЗРП II-III степени (9,3% против 27,7%, $p=0,014$). Роды через естественные родовые пути по сравнению с контролем реже развивались у пациенток основной группы (37,0% против 65,4%, $p=0,000$), женщин с ЗРП I степени (44,4% против 65,4%, $p=0,048$) и ЗРП II-III степени (29,6% против 65,4%, $p=0,000$).

Статистически значимой разницы между подгруппами с ЗРП I и II-III степени в частоте развития родов без осложнений и через естественные родовые пути выявлено не было ($p>0,05$).

У женщин основной группы и подгрупп женщин с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем беременность чаще заканчивалась оперативным родоразрешением (63,0% против 34,7% ОР 1,75, 95% ДИ 1,32-2,32, $p=0,000$ - основная группа; 55,6% против 34,7% ОР 1,73, 95% ДИ 1,12-2,67, $p=0,019$ - подгруппа ЗРП I степени; 70,4% против 34,7% ОР 2,67, 95% ДИ 1,63-4,36, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени). Частота планового кесарева сечения у женщин между контрольной, основной группами и подгруппами статистически не различались ($p>0,05$ во всех случаях), таблица 3.2.2.

В экстренном порядке операция кесарево сечение чаще проводилась у пациенток основной группы и подгруппах женщин с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контролем (35,2% против 5,0% ОР 2,10, 95% ДИ 1,70-2,58, $p=0,000$ - основная группа; 18,6% против 5,0% ОР 2,12, 95% ДИ 1,36-3,27, $p=0,015$ - подгруппа с ЗРП I степени; 51,9% против 5,0% ОР 3,98, 95% ДИ 2,75-5,77, $p=0,000$ - подгруппа с ЗРП II-III степени).

Среди показаний к оперативному родоразрешению в основной группе и в подгруппе с ЗРП II-III степени чаще встречалась декомпенсированная плацентарная недостаточность по сравнению с группой контроля (21,3%, против 1,0%, ОР 2,09, 95% ДИ 1,75-2,49, $p=0,000$ - основная группа; 37,0%, против 1,0%, ОР 3,75, 95% ДИ 2,77-5,10, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Дистресс плода чаще стал показанием к оперативному родоразрешению в основной группе и в подгруппах женщин с ЗРП I и II-III степени, по сравнению с группой контроля (9,3% против 0,0%, ОР 2,03, 95% ДИ 1,76-2,34, $p=0,004$ - основная группа; 7,4% против 0,0%, ОР 3,02, 95% ДИ 2,41-3,79, $p=0,025$ - подгруппа ЗРП I степени; 11,1% против 0,0%, ОР 3,10, 95% ДИ 2,46-3,92, $p=0,003$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты чаще являлась показанием к экстренному родоразрешению у женщин основной группы и подгруппы с ЗРП II-III степени, по сравнению с группой контроля (5,6%, против 0,0% ОР 1,99, 95% ДИ 1,74-2,28, $p=0,047$ - основная группа; 7,4%, против 0,0% ОР 3,02, 95% ДИ 2,41-3,79, $p=0,025$ - подгруппа ЗРП II-III степени), таблица 3.2.2.

При сравнении женщин подгруппы с ЗРП I и II-III степени было выявлено: операцией кесарево сечение в экстренном порядке чаще заканчивались роды у женщин в подгруппе с ЗРП II-III степени (51,9%, против 18,6%, ОР 1,98, 95% ДИ 1,39-2,84, $p=0,001$). Показанием к оперативному родоразрешению у женщин в подгруппе с ЗРП II-III степени

чаще служила декомпенсированная плацентарная недостаточность (37,0%, против 5,6%, ОР 2,17, 95% ДИ 1,60-2,93, $p=0,000$).

Частота показаний к экстренному родоразрешению: острая гипоксия плода, неэффективное лечение при тяжелом гестозе, рубец на матке, экстрагенитальные заболевания - у женщин между контрольной, основной группы и подгруппами статистически не различались ($p>0,05$ во всех случаях).

Частота встречаемости осложнений родов, такие как несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, вакуум экстракция плода, статистически значимо не различалась во всех случаях по сравнению с контрольной группой и между подгруппами ($p>0,05$), таблица 3.2.2.

Полученные данные о характере течения беременности и родов позволяют сделать вывод, что у женщин с ЗРП I и II-III степени при беременности чаще выявляются угроза прерывания в I-II триместрах, артериальная гипертензия, вызванная беременностью, гестационный диабет, маловодие.

При оценке срока родоразрешения у женщин с ЗРП и ЗРП II-III степени реже отмечались своевременные и чаще преждевременные роды путем операции кесарево сечение в экстренном порядке из-за дистресса плода, декомпенсированной плацентарной недостаточности и ПОНРП.

Дополнительно нами проанализированы данные о характере течения беременности и родов женщин, дети которых родились с признаками ЗРП, таблица 3.2.1.

Женщины, родившие детей с ЗРП, по сравнению с беременными женщинами контрольной группы, статистически значимо чаще отмечали среди осложнений беременности угрозу прерывания беременности в I-ом и во II-ом триместрах (52,7% против 34,7%, ОР - 1,52, 95% ДИ 1,08-2,15, $p=0,026$ и 52,7% против 21,8%, ОР - 2,08, 95% ДИ 1,49-2,91, $p=0,000$ - соответственно). У всех (100,0%) женщин, родивших детей с ЗРП,

беременность осложнилась развитием плацентарных нарушений (100,0% против 0,0%, ОР - 8,77, 95% ДИ 5,26-14,63, $p=0,000$ по сравнению с группой контроля). Статистически значимыми осложнениями беременности у женщин, родивших детей с ЗРП, по сравнению с беременными женщинами контрольной группы, явились солевой диатез, гестационная артериальная гипертензия и маловодие (13,5% против 4,0%, ОР - 1,80, 95% ДИ 1,23-2,63, $p=0,043$ - солевой диатез; 10,8% против 1,0%, ОР - 2,24, 95% ДИ 1,66-3,01, $p=0,010$ - гестационная артериальная гипертензия; 33,8% против 1,0%, ОР - 2,92, 95% ДИ 2,30-3,72, $p=0,000$ - маловодие). Частота встречаемости при беременности преэклампсии, анемии, ОРВИ, рвоты, отеков, вызванных беременностью, многоводия, гестационного пиелонефрита у женщин, родивших детей с ЗРП, не отличалась по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$ во всех случаях), таблица 3.2.1.

Преждевременными родами беременность чаще завершалась у женщин, родивших детей с ЗРП, по сравнению с женщинами контрольной группы (41,9% против 3,0%, ОР - 2,09, 95% ДИ 1,72-2,55, $p=0,000$). В структуре преждевременных родов родоразрешение чаще происходило в сроке 28-30, 31-33, 34-36 недель гестации по сравнению с беременными женщинами контрольной группы (12,2% против 0,0%, ОР 2,02, 95% ДИ 1,76-2,33, $p=0,008$ - 28-30 недель; 14,9% против 0,0%, ОР 2,04, 95% ДИ 1,77-2,35, $p=0,003$ - 31-33 недель; 14,9% против 3,0%, ОР 1,62, 95% ДИ 1,21-2,16, $p=0,044$ - 34-36 недель).

У женщин, родивших детей с ЗРП, родоразрешение путем операции кесарево сечение завершалось в 71,6% случаев против 34,7% группы контроля (ОР - 1,75, 95% ДИ 1,32-2,32, $p=0,000$), из них в экстренном порядке кесарево сечение проводилось у 40,5% против 5,0% группы контроля (ОР - 2,10, 95% ДИ 1,70-2,58, $p=0,000$). Показаниями к оперативному родоразрешению у них чаще служили декомпенсация плацентарной недостаточности, дистресс плода и ПОНРП (31,8% против 1,0%, ОР - 2,09, 95% ДИ 1,75-2,49, $p=0,000$; 12,2% против 0,0%, ОР - 2,03,

95% ДИ 1,76-2,34, $p=0,001$; 8,1% против 0,0%, ОР - 1,99, 95% ДИ 1,74-2,28, $p=0,013$; - соответственно) таблица 3.2.2.

Таким образом, у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, среди осложнений беременности чаще отмечались маловодие (ОР=2,92), угроза прерывания в I-ом (ОР=1,52) и во II-ом (ОР=2,08) триместрах, гестационная артериальная гипертензия (ОР=2,24).

У женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, по сравнению с женщинами контрольной группы, чаще беременность завершалась преждевременными родами в сроке 28-30 (ОР=2,02), 31-33 (ОР=2,04), 34-36 (ОР=1,62) недель гестации путем операции кесарева сечения (ОР=1,75).

Среди показаний для экстренного (ОР=2,10) кесарева сечения у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, по сравнению с женщинами контрольной группы, чаще служили декомпенсированная плацентарная недостаточность (ОР=2,09), дистресс плода (ОР=2,03) и ПОНРП (ОР=1,99).

Характеристика состояния новорожденных детей в группах обследованных женщин представлена в таблицах 3.2.3-3.2.4.

В контрольной группе беременных количество доношенных новорожденных составило 97,0%, недоношенных – 3,0%. В группе беременных с ЗРП каждый третий новорожденный был недоношенным - 29,6% (ОР 2,09, 95% ДИ 1,72-2,55, $p=0,000$, по сравнению с группой контроля). В подгруппе женщин с ЗРП II-III степени недоношенным был практически каждый второй по сравнению с группой контроля (ОР 3,91, 95% ДИ 2,77-5,51, $p=0,000$) и каждый третий по сравнению с группой ЗРП I степени (ОР 2,05, 95% ДИ 1,46-2,88, $p=0,000$) новорожденный. Мертворожденными рождались дети только у женщин в подгруппе с ЗРП II-III степени - 3,7% ($p>0,05$ по сравнению с группой контроля и между подгруппами), таблица 3.2.3.

Средняя масса новорожденных при рождении в группе беременных женщин с ЗРП была ниже, чем в контрольной группе и составила $2485,93 \pm 71,93$ г у доношенных ($p=0,000$) и $1415,54 \pm 73,65$ г у недоношенных ($p=0,000$). В подгруппе женщин с ЗРП I степени средняя масса доношенных детей составила $2783,02 \pm 91,43$ г и $1874 \pm 65,13$ г у детей, рожденных преждевременно ($p=0,000$ во всех случаях по сравнению с группой контроля). В группе пациенток с ЗРП II-III степени средняя масса тела у детей, рожденных в срок, составила $2134,73 \pm 83,78$ г и $957,27 \pm 98,76$ г у недоношенных детей, что было значительно меньше по сравнению с группой контроля ($p=0,000$ во всех случаях) и по сравнению с подгруппой ЗРП I степени ($p=0,000$ во всех случаях).

Средние ростовые параметры новорожденных при рождении в группе беременных с ЗРП были меньше по сравнению с контролем у доношенных ($48,91 \pm 0,6$ см и $52,07 \pm 0,29$ см - соответственно, $p=0,000$) и недоношенных детей ($41,02 \pm 0,96$ см и $48,69 \pm 0,58$ см - соответственно, $p=0,000$). В подгруппе с ЗРП I степени средние ростовые показатели составили $48,39 \pm 0,48$ см у доношенных новорожденных ($p=0,000$ по сравнению с группой контроля) и $45,94 \pm 0,98$ см у недоношенных детей ($p=0,015$ по сравнению с группой контроля). В подгруппе женщин с ЗРП II-III степени средние ростовые показатели у доношенных новорожденных по сравнению с группой контроля составили $47,49 \pm 0,97$ см ($p=0,000$). У недоношенных новорожденных средние ростовые показатели в подгруппе беременных с ЗРП II-III степени составили $38,73 \pm 1,24$ см, что было значительно меньше по сравнению с группой контроля ($p=0,000$) и по сравнению с подгруппой ЗРП I степени ($p=0,015$), таблица 3.2.3.

При оценке состояния новорожденных при рождении выявлено, что дети без признаков асфиксии на первой минуте жизни (с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов) чаще рождались в контрольной группе беременных - 96%, по сравнению с новорожденными в основной группе женщин - 66,0%, подгруппе женщин с ЗРП I степени - 77,8% и у женщин подгруппы с ЗРП II-

III степени - в 53,9% ($p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,000$ соответственно). В подгруппе женщин с ЗРП II-III степени реже рождались дети без признаков асфиксии по сравнению с подгруппой ЗРП I степени ($p=0,017$).

В состоянии умеренной асфиксии (с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов на первой минуте жизни) чаще рождались дети у женщин основной группы и в подгруппах с ЗРП I и II-III степени по сравнению с контрольной (27,4% против 4,0%, ОР 4,29, 95% ДИ 2,96-6,22, $p=0,000$ - основная группа; 20,4% против 4,0%, ОР 2,39, 95% ДИ 1,61-3,54, $p=0,001$ - подгруппа ЗРП I степени; и 34,6% против 4,0%, ОР 3,02, 95% ДИ 2,15-4,25, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

В состоянии тяжелой асфиксии (с оценкой по шкале Апгар 1-3 балла на первой минуте жизни) не было ни одного ребенка в контрольной группе обследованных женщин, в основной группе женщин таких детей родилось 7 (6,5%, ОР 1,74, 95% ДИ 1,30-2,34, $p=0,025$), в том числе один ребенок родился в подгруппе женщин с ЗРП I степени ($p>0,05$) и 6 детей в подгруппе женщин с ЗРП II-III степени (11,5%, ОР 2,64, 95% ДИ 1,81-3,87, $p=0,002$).

На 5-й минуте после рождения дети с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов чаще рождались в контрольной группе беременных - 99%, по сравнению с новорожденными основной группы - 82,1% и подгруппы с ЗРП II-III степени - 71,2% ($p=0,000$, во всех случаях). В подгруппе женщин с ЗРП II-III степени реже рождались дети с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов на 5-й минуте по сравнению с подгруппой ЗРП I степени ($p=0,000$).

Дети с оценкой 4-6 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения чаще по сравнению с контрольной группой рождались в основной группе беременных (17,0% против 1,0%, ОР 2,00, 95% ДИ 1,67-2,40, $p=0,000$) и подгруппе беременных с ЗРП II-III степени (26,9% против 1,0%, ОР 3,27, 95% ДИ 2,43-4,39, $p=0,000$). В подгруппе женщин с ЗРП II-III степени чаще рождались дети с оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов на 5-й минуте по сравнению с подгруппой ЗРП I степени (7,4%, ОР 1,75, 95% ДИ 1,25-2,45, $p=0,016$), таблица 3.2.3.

В основной группе беременных большинство новорожденных рождалось с признаками перинатальной патологии по сравнению с группой контроля (94,3% против 31,7%, ОР 9,47, 95% ДИ 4,37-20,52, $p=0,000$ - основная группа; 88,9%, ОР 7,5, 95% ДИ 3,41-16,49, $p=0,000$ - подгруппа с ЗРП I степени; 100,0%, ОР 21,98, 95% ДИ 5,55-87,04, $p=0,000$ - подгруппа с ЗРП II-III). У женщин с ЗРП II-III степени все дети (100,0% против 88,9%) рождались с перинатальной патологией по сравнению с ЗРП I степени ($p=0,040$), таблица 3.2.4.

У беременных женщин основной группы и ЗРП II-III степени у детей при рождении чаще была диагностирована недоношенность I степени (34-36 недель) по сравнению с группой контроля (11,3% против 3,0%, ОР 1,63, 95% ДИ 1,22-2,19, $p=0,041$ – основная группа; 19,2% против 3,0%, ОР 2,48, 95% ДИ 1,69-3,65, $p=0,002$ - ЗРП II-III степени). Дети с недоношенностью I степени чаще рождались у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени, по сравнению с подгруппой с ЗРП I степени (19,2% против 3,7%, ОР 2,22, 95% ДИ 1,53-3,21, $p=0,027$).

Недоношенность II степени (31-33 недель) при рождении чаще была диагностирована у детей основной группы женщин (10,4% против 0,0%, ОР 2,04, 95% ДИ 1,77-2,35, $p=0,003$), за счет подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля (17,3% против 0,0%, ОР 3,35, 95% ДИ 2,61-4,30, $p=0,000$). У женщин подгруппы с ЗРП II-III степени чаще рождались дети с недоношенностью II степени, по сравнению с ЗРП I степени (17,3% против 3,7%; ОР 1,81, 95 % ДИ 1,28-2,58, $p=0,048$), таблица 3.2.4.

Недоношенность III степени (28-30 недель) при рождении чаще была диагностирована у детей основной группы беременных за счет подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля (8,5% против 0,0%, ОР 2,04, 95% ДИ 1,77-2,35, $p=0,003$ – основная группа; 11,5% против 0,0%, ОР 3,20, 95% ДИ 2,52-4,06, $p=0,002$ - ЗРП II-III степени).

Недоношенность IV степени у детей (22-27 недель) не выявлялась ни в одном случае обследованных групп женщин ($p > 0,05$ по сравнению с группой контроля и между подгруппами), таблица 3.2.4.

С признаками задержки роста родилось 74(68,5%) ребенка в основной группе женщин, в подгруппе с ЗРП I ст. - 22(40,4%) ребенка, в подгруппе ЗРП II-III ст. - 52(96,3%) ребенка. Из них дети маловесные к гестационному возрасту (с низкими показателями массы тела) встречались у 33,3% основной группы беременных против 0,0% детей, рожденных женщинами контрольной группы ($p=0,000$), у 27,8% детей, рожденных женщинами подгруппы с ЗРП I степени, против 0,0% детей, рожденных женщинами контрольной группы ($p=0,000$), у 38,9% детей, рожденных от женщин подгруппы с ЗРП II-III степени группы, против 0,0% детей, рожденных женщинами контрольной группы ($p=0,000$).

Дети малые к гестационному возрасту (с низкими показателями массы и длины) по сравнению с группой контроля чаще рождались у беременных основной группы и женщин подгруппы с ЗРП II-III степени (20,4% против 0,0%, $p=0,000$ - основная группа; 35,2% против 0,0%, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

При сравнении частоты рождения детей малых к гестационному возрасту между подгруппами выявлено, что с низкими показателями массы и длины чаще рождались дети у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с детьми от женщин подгруппы с ЗРП I степени (35,2% против 5,6%, $p=0,000$).

Недостаточность питания у детей при рождении по сравнению с группой контроля чаще встречалась у беременных женщин с ЗРП, ЗРП I и ЗРП II-III степени (14,8% против 0,0%, $p=0,000$; 7,4% против 0,0%, $p=0,000$; и 23,0% против 0,0%, $p=0,001$ - соответственно), таблица 3.2.4.

Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза чаще встречалось у 61,3% детей, рожденных женщинами основной группы (ОР 3,04, ДИ 95% 2,33-3,96), у 51,9% детей - подгруппы женщин с ЗРП I степени

(ОР 3,83, ДИ 95% 2,64-5,57), у 71,2% детей подгруппы беременных с ЗРП II-III степени (ОР 6,31, ДИ 95% 3,88-10,25) ($p=0,000$ по сравнению с группой контроля во всех случаях).

Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза, в т.ч. ВЖК, САК, чаще встречалось у 31,1% детей, рожденных женщинами основной группы (ОР 2,22, ДИ 95% 1,83-2,69), у 16,7% детей - подгруппы женщин с ЗРП I степени (ОР 2,62, ДИ 95% 1,81-3,79), у 46,2% детей подгруппы женщин с ЗРП II-III степени (ОР 4,19, ДИ 95% 2,96-5,91) ($p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,000$, по сравнению с группой контроля соответственно).

Перинатальные поражения ЦНС геморрагического генеза чаще диагностировались у детей, рожденных женщинами подгруппы с ЗРП II-III степени, по сравнению с новорожденными из подгруппы женщин с ЗРП I степени (46,6% против 16,7%, ОР 1,90, ДИ 95% 1,33-2,71, $p=0,002$), таблица 3.2.4.

Внутриутробная пневмония чаще выявлялась у 21,7% детей основной группы беременных и 36,5% детей из подгруппы женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с 1,0% детей из группы контроля (ОР 2,11, ДИ 95% 1,77-2,53, $p=0,000$ - основная группа; ОР 3,83, ДИ 95% 2,80-5,23, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Развитие неонатальной желтухи отмечалось у 40,6% новорожденных из основной группы женщин и 44,2% из подгруппы беременных с ЗРП II-III степени против 24,8% новорожденных из группы контроля ($p=0,023$, ОР 1,40, ДИ 95% 1,08-1,80, - основная группа; $p=0,023$, ОР 1,74 ДИ 95% 1,13-2,66 - подгруппа ЗРП II-III степени).

Респираторный дистресс-синдром чаще развивался у детей из основной группы женщин за счет подгруппы с ЗРП II-III степени (17,9% против 1,0%, ОР 2,04, ДИ 95% 1,70-2,45, $p=0,000$ - основная группа; 30,8% против 1,0%, ОР 3,56, ДИ 95% 2,62-4,82, $p=0,000$ - подгруппа ЗРП II-III степени).

Открытые фетальные коммуникации чаще выявляли у детей из группы беременных с ЗРП и подгруппы с ЗРП II-III степени (15,1% против 2,0%, ОР

1,87, ДИ 95% 1,50-2,33, $p=0,002$ - основная группа; 25,0 против 2,0%, ОР 3,07, ДИ 95% 2,20-4,73, $p=0,010$ - подгруппа ЗРП II-III степени), таблица 3.2.4.

Следует отметить, что у детей, рожденных от женщин с ЗРП II-III степени, чаще выявляли внутриутробную пневмонию, респираторный дистресс-синдром и открытые фетальные коммуникации по сравнению с младенцами, рожденными от женщин подгруппы с ЗРП I степени (ОР 2,08, ДИ 95% 1,50-2,87 $p=0,001$; ОР 2,04, ДИ 95% 1,48-2,79, $p=0,002$; и ОР 1,88, ДИ 95% 1,34-2,62 $p=0,010$ - соответственно), таблица 3.2.4.

Статистически значимых различий по частоте выявления некротического энтероколита, врожденного везикулопустулеза, рожденных от женщин исследуемых групп, выявлено не было ($p>0,05$ во всех случаях по сравнению с контролем и между подгруппами), таблица 3.2.4.

Среднее количество дней пребывания в родильном доме новорожденных из группы контроля составило $5,59\pm 0,13$ дней, из основной группы беременных с ЗРП - $7,53\pm 0,44$ дней, $8,06\pm 0,56$ - из подгруппы с ЗРП I степени и $8,17\pm 0,68$ - с ЗРП II-III степени ($p=0,000$, $p=0,027$ и $p=0,001$ соответственно). Большинство новорожденных из контрольной группы женщин были выписаны домой (90,1%), 9,9% были переведены в другой стационар, таблица 3.2.4.

Новорожденных, которым потребовалось лечение в отделении детской реанимации, было больше у женщин из основной группы (ОР 2,07, 95% ДИ 1,73-2,47, $p=0,000$), за счет детей у женщин из подгруппы с ЗРП II-III степени, по сравнению с контрольной группой (ОР 3,66, 95% ДИ 2,71-4,96, $p=0,000$) и по сравнению с ЗРП I степени (ОР 2,12, 95% ДИ 1,57-2,88, $p=0,000$).

Перевод в отделение выхаживания недоношенных детей требовался чаще новорожденным у женщин из основной группы (ОР 2,10, 95% ДИ 1,76-2,51, $p=0,000$), за счет детей от женщин из подгруппы с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля (ОР 3,66, 95% ДИ 2,71-4,96, $p=0,000$) и по сравнению с подгруппой ЗРП I степени (ОР 1,9, 95% ДИ 1,37-2,63, $p=0,000$).

Детей, нуждающихся в дальнейшем лечении и переведенных вследствие этого в другой стационар, так же было больше у женщин из основной группы (ОР 1,67, 95% ДИ 1,32-2,13, $p=0,001$), за счет детей от женщин из группы с ЗРП II-III степени по сравнению с контролем (ОР 2,46, 95% ДИ 1,66-3,65, $p=0,000$).

Детей, выписанных из родильного дома домой, было меньше по сравнению с контролем от женщин основной группы ($p=0,000$), из подгруппы с ЗРП I степени ($p=0,033$) и из подгруппы с ЗРП II-III ($p=0,000$), таблица 3.2.4.

Дополнительно нами проанализированы данные по состоянию здоровья новорожденных, у которых при рождении сохранялись признаки ЗРП, таблица 3.2.3-3.2.4.

Дети, которые родились с признаками ЗРП, по сравнению с детьми, рожденными от женщин контрольной группы, статистически чаще были недоношенными (41,9% против 3,0%, ОР - 2,09, 95% ДИ 1,72-2,55, $p=0,000$). У этих детей чаще диагностирована недоношенность I-II-III степеней (15,3% против 3,0%, ОР 1,62, 95% ДИ 1,21-2,16, $p=0,044$ – I степень; 15,3% против 0,0%, ОР 1,62, 95% ДИ 1,21-2,16, $p=0,044$ - II степень; 12,5% против 0,0%, ОР 2,02, 95% ДИ 1,76-2,33, $p=0,008$ - III степень).

Эти дети чаще рождались в состоянии умеренной и тяжелой асфиксии по сравнению с детьми от женщин группы контроля (34,7% против 4,0%, ОР - 2,60, 95% ДИ 1,98-3,42, $p=0,000$ и 9,7% против 0,0%, ОР - 2,53, 95% ДИ 2,10-3,05, $p=0,005$ - соответственно).

На 5-ой минуте состояние умеренной асфиксии сохранялось у каждого четвертого ребенка, рожденного с ЗРП, по сравнению с детьми из группы контроля (ОР - 2,67, 95% ДИ 2,12-3,39, $p=0,000$), таблица 3.2.3.

У детей, у которых при рождении подтвердился диагноз ЗРП, средняя масса тела при рождении была ниже, чем у детей из контрольной группы и составила $2475,52 \pm 44,19$ г у доношенных ($p=0,000$) и $1434,06 \pm 96,71$ г у недоношенных ($p=0,021$). Средние ростовые параметры недоношенных

новорожденных с признаками ЗРП при рождении были меньше по сравнению с детьми из группы контроля ($38,97 \pm 1,69$ см, $p=0,000$), таблица 3.2.3.

Каждый второй ребенок этой группы по сравнению с детьми контрольной группы был маловесным к гестационному возрасту (с низкими показателями массы тела), каждый третий ребенок был малым к гестационному возрасту (с низкими показателями массы и длины) и с недостаточностью питания ($p=0,000$ во всех случаях), таблица 3.2.4.

У новорожденных, у которых при рождении подтвердился диагноз ЗРП, в 100,0% случаев выявлялась перинатальная патология против 31,7% детей из контрольной группы (ОР - 48,67, 95% ДИ 6,93-49,3, $p=0,000$).

У детей данной группы чаще выявлялось перинатальное поражение ЦНС гипоксического и геморрагического характера, по сравнению с детьми из группы контроля (80,6% против 5,9%, ОР - 6,65, 95% ДИ 4,13-10,71, $p=0,000$ - гипоксическое поражение ЦНС; 44,4% против 2,0%, ОР - 3,21, 95% ДИ 2,45-4,21, $p=0,000$ - геморрагическое поражение ЦНС).

У 41,7% детей данной группы встречалась неонатальная желтуха против 24,8% детей группы контроля (ОР - 1,51, 95% ДИ 1,08-2,12, $p=0,034$).

Внутриутробная пневмония выявлена у 31,9% детей, у которых подтвердилась ЗРП, против 1,0% группы контроля (ОР - 2,88, 95% ДИ 2,26-3,66, $p=0,000$).

Респираторный дистресс-синдром развивался у 26,4% детей, рожденных с ЗРП, против 1,0% детей группы контроля (ОР - 2,71, 95% ДИ 2,14-3,44, $p=0,000$).

Открытые фетальные коммуникации были диагностированы у 20,8% детей, рожденных с ЗРП, против 2,0% детей группы контроля (ОР - 2,39, 95% ДИ 1,83-3,12, $p=0,010$).

Дети с подтвержденным диагнозом ЗРП при рождении чаще получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (30,6% против 0,0%, ОР - 2,98, 95% ДИ 2,38-3,73, $p=0,000$); чаще переводились для дальнейшего

наблюдения и лечения в отделении патологии недоношенных новорожденных (27,8% против 0,0%, ОР – 2,91, 95% ДИ 2,34-3,61, $p=0,000$) или другие стационары (40,3% против 9,9%, ОР – 2,23, 95% ДИ 1,64-3,02, $p=0,000$), таблица 3.2.4.

Таким образом, новорожденные с задержкой внутриутробного роста отличались от новорожденных контрольной группы более тяжелым течением раннего неонатального периода: за счет большей частоты рождения в состоянии умеренной (ОР=2,60) и тяжелой асфиксии (ОР=2,53), перинатального поражения ЦНС гипоксического (ОР=6,65) и геморрагического генеза (ОР=3,21), внутриутробной пневмонии (ОР=2,88), респираторного дистресс-синдрома (ОР=2,71), открытых фетальных коммуникаций (ОР=2,39), неонатальной желтухи (ОР=1,51).

Новорожденные с задержкой внутриутробного роста отличались от новорожденных контрольной группы частым переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии при рождении, длительным лечением на втором этапе выхаживания новорожденных или переводом для дальнейшего наблюдения и лечения в другие стационары.

Таблица 3.2.1.

Характер течения беременности у женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Беременность без осложнений	46(45,5%)	0(0,0%)	(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Рвота беременных	6(5,9%)	4(3,7%)	1(1,9%)	3(5,6%)	4(5,4%)
Угроза прерывания беременности: ОР (95% ДИ)	35(34,7%)	65(60,2%) $p_1=0,000$ $1,5(1,25-2,17)^*$	34(63,0%) $p_1=0,001$ $2,12(1,35-3,33)^*$	31(57,4%) $p_1=0,010$ $1,82(1,18-2,81)^*$	46 (62,2%) $p_1=0,000$ $1,91(1,33-2,74)^*$
- I триместр ОР (95% ДИ)	35(34,7%)	56 (51,9%) $p_1=0,018$ $1,40(1,08-1,81)^*$	29(53,7%) $p_1=0,034$ $1,65(1,07-2,53)^*$	27(50,0%)	39 (52,7%) $p_1=0,026$ $1,52(1,08-2,15)^*$

Продолжение таблицы 3.2.1

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
- II триместр <i>ОР (95% ДИ)</i>	22(21,8%)	60 (55,6%) $p_1=0,000$ <i>1,94 (1,50-2,51)*</i>	33(61,1%) $p_1=0,000$ <i>2,86 (1,85-4,42)*</i>	27(50,0%) $p_1=0,001$ <i>2,16 (1,43-3,27)*</i>	39 (52,7%) $p_1=0,000$ <i>2,08 (1,49-2,91)*</i>
- III триместр	16(15,8%)	23(21,3%)	11(20,4%)	12(22,2%)	14(18,9%)
ОРВИ при беременности:	56(55,5%)	52(48,2%)	23(42,6%)	29(53,7%)	39(52,7%)
- I триместр	25(24,8%)	35(32,4%)	18(33,3%)	17(31,5%)	24(32,4%)
- II триместр	25(24,8%)	31(28,7%)	15(27,8%)	16(29,6%)	21(28,4%)
- III триместр	15(14,9%)	13(12,0%)	6(11,1%)	7(13,0%)	9(12,2%)
Отеки, вызванные беременностью	6(5,9%)	4(3,7%)	1(1,9%)	3(5,6%)	4(5,4%)
Гестационная артериальная гипертензия <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	10(9,3%) $p_1=0,018$ <i>1,84 (1,45-2,32)*</i>	5(9,3%) $p_1=0,035$ <i>2,53 (1,66-3,88)*</i>	5(9,3%) $p_1=0,035$ <i>2,53 (1,66-3,88)*</i>	8(10,8%) $p_1=0,010$ <i>2,24 (1,66-3,01)*</i>
Преэклампсия	0(0%)	2(1,9%)	0(0%)	2(3,7%)	2(2,7%)
Гестационный пиелонефрит	0(0%)	2(1,9%)	1(1,9%)	1(1,9%)	0(0,0%)
Солевой диатез <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	13(12,0%)	6(11,1%)	7(13,0%)	10(13,5%) $p_1=0,043$ <i>1,80 (1,23-2,63)*</i>
Гестационный диабет <i>ОР (95% ДИ)</i>	2(2,0%)	10(9,3%) $p_1=0,050$ <i>1,68 (1,25-2,24)*</i>	4(7,4%)	6(11,1%) $p_1=0,039$ <i>2,30 (1,45-3,65)*</i>	7(9,5%)
Анемия при беременности	29(28,7%)	24(22,2%)	10(18,5%)	14(25,9%)	18(24,3%)
Многоводие	3(3,0%)	4(3,7%)	3(5,6%)	1(1,9%)	1(1,4%)
Плацентарные нарушения <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0,00%)	89(82,4%) $p_1=0,000$ <i>4,48 (3,25-6,18)*</i>	35(64,8%) $p_1=0,000$ <i>6,32 (4,18-9,54)*</i>	54(100%) $p_1=0,000$ <i>11,10 (6,15-20,05)</i>	74(100%) $p_1=0,000$ <i>8,77 (5,26-14,63)*</i>
Маловодие <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	29(26,9%) $p_1=0,000$ <i>2,19 (1,83-2,62)*</i>	9(16,7%) $p_1=0,001$ <i>2,9 (2,11-3,99)*</i>	20(37,0%) $p_1=0,000$ $p_2=0,030$ <i>3,75 (2,77-5,10)*</i> <i>1,60 (1,13-2,28)^y</i>	25(33,8%) $p_1=0,000$ <i>2,92 (2,30-3,72)*</i>

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; ^y - относительный риск и 95% доверительный интервал ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

Таблица 3.2.2.

Характер исходов беременности и течения родов у женщин обследуемых групп

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Срок родоразрешения	38,80±0,13	36,79±0,30	38,06±0,80	35,57±0,46	36,03±0,37
Своевременные роды	98(97,0%)	76(70,4%) p ₁ =0,000	47(87,0%)	29(53,7%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,000	43(58,1%) p ₁ =0,000
Преждевременные роды:	3(3,0%)	32(29,6%) p ₁ =0,000	7 (13,0%) p ₁ =0,038	25(46,3%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,000	31(41,9%) p ₁ =0,000
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,09 (1,72-2,55)		3,91 (2,77-5,52)* 2,05 (1,46-2,88) ^y	2,09 (1,72-2,55)*
- 22-27 недель	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
- 28-30 недель	0(0,0%)	9(8,3%) p ₁ =0,008	3(5,6%)	6(11,1%) p ₁ =0,003	9(12,2%) p ₁ =0,008
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,02 (1,76-2,33)		3,10 (2,46-3,92)*	2,02 (1,76-2,33)*
-31-33 недель	0(0,0%)	11(10,2%) p ₁ =0,003	2(3,7%)	9(16,7%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,056	11(14,9%) p ₁ =0,003
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,04 (1,77-2,35)		3,24 (2,55-4,14)* 1,76 (1,24-2,51) ^y	2,04 (1,77-2,35)*
- 34-36 недель	3(3,0%)	12(11,1%) p ₁ =0,044	2(3,7%)	10(18,5%) p ₁ =0,003 p ₂ =0,032	11(14,9%) p ₁ =0,044
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,62(1,21-2,16)*		2,48 (1,69-3,65)* 1,82 (1,30-2,54) ^y	1,62(1,21-2,16)*
Роды без осложнений	28(27,7%)	13(12,0%) p ₁ =0,007	8(14,8%)*	5(9,3%) p ₁ =0,014	6(8,1%) p ₁ =0,002
Роды через естественные родовые пути	66(65,4%)	40(37,0%) p ₁ =0,000	24(44,4%) p ₁ =0,048	16(29,6%) p ₁ =0,000	21(28,4%) p ₁ =0,000
Кесарево сечение:	35(34,7%)	68(63,0%) p ₁ =0,000	30(55,6%) p ₁ =0,019	38(70,4%) p ₁ =0,000	53(71,6%) p ₁ =0,000
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,75 (1,32-2,32)	1,73 (1,12-2,67)*	2,67 (1,63-4,36)*	1,75 (1,32-2,32)*
- плановая операция	30(29,7%)	30(27,8%)	20(37,0%)	10(18,5%)	23(31,1%)

Продолжение таблицы 3.2.2.

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
- экстренная операция <i>ОР (95% ДИ)</i>	5(5,0%)	38(35,2%) $p_1=0,000$ <i>2,10 (1,70-2,58)</i>	10(18,6%) $p_1=0,015$ <i>2,12 (1,36-3,27)*</i>	28(51,9%) $p_1=0,000$ $p_2=0,001$ <i>3,98 (2,75-5,77)*</i> <i>1,98(1,39-2,84)^y</i>	30(40,5%) $p_1=0,000$ <i>2,10 (1,70-2,58)*</i>
Осложнение родов:					
Несвоевременное излитие околоплодных вод	20(19,8%)	15(13,9%)	8(14,8%)	7(13,0%)	12(16,2%)
Аномалии родовой деятельности, в т.ч.:	9(8,9%)	11(10,2%)	8(14,8%)	3(5,6%)	5(6,7%)
-патологический прелиминарный период	3(3,0%)	4(3,7%)	2(3,7%)	2(3,7%)	2(2,7%)
-слабость родовой деятельности	3(3,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
-дискоординация родовой деятельности	3(3,0%)	7(6,5%)	6(11,1%)	1(1,9%) ^y	3(4,1%)
Родовозбуждение/ -стимуляция	1(1,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Вакуум экстракция плода	3(3,0%)	2(1,9%)	1(1,9%)	1(1,9%)	2(1,9%)
Структура показаний к оперативному родоразрешению:					
-Декомпенсация плацентарной недостаточности <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	23(21,3%) $p_1=0,000$ <i>2,09 (1,75-2,49)</i>	3(5,6%)	20(37,0%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ <i>3,75(2,77-5,10)*</i> <i>2,17 (1,60-2,95)^y</i>	23(31,1%) $p_1=0,000$ <i>2,09 (1,75-2,49)*</i>
- Острая гипоксия плода	4(4,0%)	9 (8,3%)	5(9,3%)	4 (7,4%)	6 (8,1%)
- Дистресс плода <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0%)	10(9,3%) $p_1=0,004$ <i>2,03 (1,76-2,34)</i>	4(7,4%) $p_1=0,025$ <i>3,02 (2,41-3,79)*</i>	6(11,1%) $p_1=0,003$ <i>3,10 (2,46-3,92)*</i>	9(12,2%) $p_1=0,001$ <i>2,03 (1,76-2,34)*</i>
- ПОНРП <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0,0%)	6(5,6%) $p_1=0,047$ <i>1,99 (1,74-2,28)</i>	2(3,7%)	4(7,4%) $p_1=0,025$ <i>3,02 (2,41-3,79)*</i>	6(8,1%) $p_1=0,013$ <i>1,99 (1,74-2,28)*</i>

Продолжение таблицы 3.2.2.

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
-Тяжелый гестоз (неэффективность лечения)	0(0%)	2(1,9%)	0(0%)	2(3,7%)	2(2,7%)
- Рубец на матке и/или ОАГА	20(19,8%)	15(13,9%)	10(18,5%)	5(9,3%)	15(20,3%)
- Экстрагенитальные заболевания	0(0%)	4(3,7%)	1(1,9%)	3(5,6%)	3(4,1%)
Симфизит	0(0,0%)	3(2,8%)	1(1,9%)	2(3,7%)	0(0,0%)
Послеродовый период:					
- без осложнений	101(100%)	108(100,0%)	54(100,0%)	54(100,0%)	74(100,0%)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; y - относительный риск и 95% доверительный интервал ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

Таблица 3.2.3.

Состояние новорожденных при рождении в группах обследуемых женщин

Показатель $\Sigma = 209$	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
Новорожденные:					
-живорожденные	101(100%)	106(98,2%)	54(100,0%)	52(96,3%)	72(97,3%)
-мертворожденные	0(0,0%)	2(1,9%)	0(0,0%)	2(3,7%)	2(2,7%)
- доношенные	98(97,0%)	76(70,4%) $p_1=0,000$	47(87,0%)	29(53,7%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$	43(58,1%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$
-недоношенные	3(3,0%)	32(29,6%) $p_1=0,000$	7(13,0%)	25(46,3%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$	31(41,9%) $p_1=0,000$
<i>ОР (95% ДИ)</i>		<i>2,09 (1,72-2,55)*</i>		<i>3,91 (2,77-5,51)*</i> <i>2,05 (1,46-2,88)^y</i>	<i>2,09 (1,72-2,55)*</i>
Оценка состояния новорожденного:					
Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте (баллы):					
	n=101	n=106	n=54	n=52	n=72
- 7-8 баллов (без признаков асфиксии)	97(96%)	70 (66,0%) $p_1=0,000$	42(77,8%) $p_1=0,001$	28(53,9%) $p_1=0,000$ $p_2=0,017$	40(55,6%) $p_1=0,000$

Продолжение таблицы 3.2.3.

Показатель $\Sigma = 209$	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=108)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=54)	ЗРП при рождении (n=74)
- 4-6 баллов (умеренная асфиксия) <i>ОР (95% ДИ)</i>	4(4,0%)	29 (27,4%) $p_1=0,000$ 4,29 (2,96-6,22)*	11(20,4%) $p_1=0,001$ 2,39 (1,61-3,54)*	18(34,6%) $p_1=0,000$ 3,02 (2,15-4,25)*	25(34,7%) $p_1=0,000$ 2,60 (1,98-3,42)*
- 1-3 балла (тяжелая асфиксия) <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0,0%)	7(6,5%) $p_1=0,025$ 1,74 (1,30-2,34)*	1(1,9%)	6(11,5%) $p_1=0,002$ 2,64 (1,81-3,87)*	7(9,7%) $p_1=0,005$ 2,53 (2,10-3,05)*
Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте (баллы):					
	n=101	n=106	n=54	n=52	n=72
-7-10 баллов <i>ОР (95% ДИ)</i>	100(99,0%)	87 (82,1%) $p_1=0,000$	50(92,6%)	37(71,2%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$	53(73,6%) $p_1=0,000$ 12,26(1,81-82,87)
-4-6 баллов <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	18(17,0%) $p_1=0,000$ 2,00 (1,67-2,40)*	4(7,4%)	14(26,9%) $p_1=0,000$ $p_2=0,016$ 3,27 (2,43-4,39)* 1,75 (1,25-2,45) ^y	18(25,0%) $p_1=0,000$ 2,67 (2,12-3,39)*
- 1-3 балла	0(0,0%)	1(0,9%)	0(0,0%)	1(1,9%)	1(1,4%)
Массо-ростовые показатели новорожденных					
Средняя масса (г)					
- доношенных	3389,57±57,65	2485,93±71,93 $p_1=0,000$	2783,02±91,43 $p_1=0,000$	2134,73±83,78 $p_1=0,000$ $p_2=0,000$	2475,52±44,19 $p_1=0,000$
- недоношенных	3166,67±303,81	1415,54±73,65 $p_1=0,000$	1874±65,13 $p_1=0,000$	957,27±98,76 $p_1=0,000$ $p_2=0,000$	1434,06±96,71 $p_1=0,021$
Средний рост (см)					
- доношенных	52,07±0,29	48,91±0,60 $p_1=0,000$	48,39±0,48 $p_1=0,000$	47,49±0,97 $p_1=0,000$	47,84±1,65
- недоношенных	51,33±1,20	41,02±0,96 $p_1=0,000$	45,94±0,98 $p=0,015$	38,73±1,24 $p_1=0,000$ $p_2=0,015$	38,97±1,69 $p_1=0,000$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; ^y - относительный риск и 95% доверительный интервал ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

Диагноз ребенка при рождении

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=106)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=52)	ЗРП при рождении (n=72)
Без перинатальной патологии	69(68,3%)	6(5,7%) p ₁ =0,000	6(11,1%) p ₁ =0,000	0(0,0%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,000	0(0,0%) p ₁ =0,000
Перинатальная патология	32(31,7%)	100(94,3%) p ₁ =0,000	48(88,9%) p ₁ =0,000	52(100,0%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,040	72(100,0%) p ₁ =0,000
<i>ОР (95% ДИ)</i>		9,47 (4,37-20,52)*	7,5 (3,41-16,49)*	21,98 (5,55-87,04)*	48,67(6,93-49,3)
Недоношенность	3(3,0%)	32(30,2%) p ₁ =0,000	7(13,0%)	25(48,1%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,000	31(43,1%) p ₁ =0,000
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,13 (1,74-2,60)*		5,39 (3,57-8,15)* 2,75 (1,85-4,08) ^y	2,09 (1,72-2,55)*
- I степени 34-36 недель	3(3,0%)	12(11,3%) p ₁ =0,041	2(3,7%)	10(19,2%) p ₁ =0,002 p ₂ =0,027	11(15,3%) p ₁ =0,044
<i>ОР (95% ДИ)</i>		1,63 (1,22-2,19)*		2,48 (1,69-3,65)* 2,22 (1,53-3,21) ^y	1,62(1,21-2,16)*
- II степени 31-33 недель	0(0,0%)	11(10,4%) p ₁ =0,003	2(3,7%)	9(17,3%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,048	11(15,3%) p ₁ =0,044
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,04 (1,77-2,35)*		3,35(2,61-4,30)* 1,81 (1,28-2,58) ^y	1,62(1,21-2,16)*
- III степени 28-30 недель	0(0,0%)	9(8,5%) p ₁ =0,003	3(5,6%)	6(11,5%) p ₁ =0,002	9(12,5%) p ₁ =0,008
<i>ОР (95% ДИ)</i>		2,04 (1,77-2,35)*		3,20 (2,52-4,06)*	2,02 (1,76-2,33)*
- IV степени 22-27 недель	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
ЗРП при рождении всего: в т.ч.	0(0%)	74(68,5%)	22(40,7%)	52(96,3%)	74(100%)
маловесный к гестационному возрасту	0(0%)	36(33,3%) p ₁ =0,000	15(27,8%) p ₁ =0,000	21(38,9%) p ₁ =0,000	36(48,7%) p ₁ =0,000
малые к гестационному возрасту	0(0%)	22(20,4%) p ₁ =0,000	3(5,6%)	19(35,2%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,000	22(29,7%) p ₁ =0,000

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=106)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=52)	ЗРП при рождении (n=74)
недостаточность питания при рождении	0(0%)	16(14,8%) p ₁ =0,000	4(7,4%) p ₁ =0,000	12(23,0%) p ₁ =0,001	16(21,6%) p ₁ =0,000
Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза <i>ОР (95% ДИ)</i>	6(5,9%)	65(61,3%) p ₁ =0,000 3,04 (2,33-3,96)*	28(51,9%) p ₁ =0,000 3,83 (2,64-5,57)*	37(71,2%) p ₁ =0,000 6,31 (3,88-10,25)*	58(80,6%) p ₁ =0,000 6,65 (4,13-10,71)*
Перинатальное поражение ЦНС геморрагического генеза, в т.ч. ВЖК, САК <i>ОР (95% ДИ)</i>	2(2,0%)	33(31,1%) p ₁ =0,000 2,22 (1,83-2,69)*	9 (16,7%) p ₁ =0,002 2,62 (1,81-3,79)*	24(46,2%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,002 4,19(2,96-5,91)* 1,90(1,33-2,71) ^y	32(44,4%) p ₁ =0,000 3,21(2,45-4,21)*
Внутриутробная пневмония <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	23(21,7%) p ₁ =0,000 2,11 (1,77-2,53)	4(7,4%)	19(36,5%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,001 3,83 (2,80-5,23)* 2,08 (1,50-2,87) ^y	23(31,9%) p ₁ =0,000 2,88 (2,26-3,66)*
Респираторный дистресс-синдром <i>ОР (95% ДИ)</i>	1(1,0%)	19(17,9%) p ₁ =0,000 2,04(1,70-2,45)*	3(5,6%)	16(30,8%) p ₁ =0,000 p ₂ =0,002 3,56 (2,62-4,82) 2,04 (1,48-2,79)	19(26,4%) p ₁ =0,000 2,71 (2,14-3,44)
Открытые фетальные коммуникации <i>ОР (95% ДИ)</i>	2(2,0%)	16 (15,1%) p ₁ =0,002 1,87 (1,50-2,33)*	3(5,6%)	13(25,0%) p ₁ =0,010 p ₂ =0,010 3,07 (2,20-4,73)* 1,88 (1,34-2,62) ^y	15(20,8%) p ₁ =0,010 2,39 (1,83-3,12)*
Неонатальная желтуха <i>ОР (95% ДИ)</i>	25(24,8%)	43(40,6%) p ₁ =0,023 1,40(1,08-1,80)*	20(37,0%)	23(44,2%) p ₁ =0,023 1,74 (1,13-2,66)*	30(41,7%) p ₁ =0,034 1,51 (1,08-2,12)*
Некротический энтероколит	0(0%)	3(2,8%)	0(0,0%)	3(5,8%)	3(4,2%)
Врожденный везикулопустулез	0(0,0%)	3(2,8%)	1(1,9%)	2(3,9%)	3(4,2%)

Продолжение таблицы 3.2.4.

Показатель	Группы женщин (количество случаев и в %)				
	Контрольная группа (n=101)	ЗРП при беременности (n=106)	ЗРП I степени по УЗИ (n=54)	ЗРП II-III степени по УЗИ (n=52)	ЗРП при рождении (n=72)
Ранняя неонатальная смертность	0(0%)	1(0,9%)	0(0%)	1(1,9%)	1(1,4%)
Пролечены в ОРИТН <i>ОР (95% ДИ)%</i>	0(0,0%)	24(22,6%) $p_1=0,000$ <i>2,07 (1,73-2,47)*</i>	3(3,6%)	21(40,4%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ <i>3,66 (2,71-4,96)*</i> <i>2,12 (1,57-2,88)^y</i>	22(30,6%) $p_1=0,000$ <i>2,98 (2,38-3,73)*</i>
Переведены из ОРИТН в ОПНН <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0,0%)	22(20,75%) $p_1=0,000$ <i>2,10 (1,76-2,51)*</i>	3(5,6%)	19(36,5%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ <i>3,66 (2,71-4,96)*</i> <i>1,90 (1,37-2,63)^y</i>	20(27,8%) $p_1=0,000$ <i>2,91(2,34-3,61)*</i>
Выписаны из ОПНН домой <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0,0%)	15(14,2%) $p_1=0,000$ <i>2,11 (1,82-2,45)*</i>	3(5,6%) $p_1=0,075$ <i>2,98 (2,38-3,73)*</i>	12(23,1%) $p_1=0,000$ $p_2=0,000$ <i>3,53 (2,71-4,58)*</i> <i>1,82 (1,29-2,57)^y</i>	13(18,1%) $p_1=0,000$ <i>2,68 (2,20-3,28)*</i>
Переведены из ОПНН в другой стационар <i>ОР (95% ДИ)</i>	0(0,0%)	7(6,60%) $p_1=0,025$ <i>2,02 (1,76-2,32)*</i>	0(0,0%)	7(13,5%) $p_1=0,001$ $p_2=0,016$ <i>3,24 (2,55-4,14)*</i> <i>2,20 (1,77-2,73)^y</i>	7(9,7%) $p_1=0,005$ <i>2,53 (2,10-3,05)*</i>
Выписаны домой (всего)	91(90,1%)	72(67,9%) $p_1=0,000$	41(75,9%) $p_1=0,033$	31(59,6%) $p_1=0,000$	42(58,3%) $p_1=0,000$
Переведены в другой стационар (всего) <i>ОР (95% ДИ)</i>	10(9,9%)	33(31,1%) $p_1=0,001$ <i>1,67 (1,32-2,13)*</i>	13(24,1%) $p_1=0,033$ <i>1,82 (1,17-2,82)*</i>	20(38,5%) $p_1=0,000$ <i>2,46 (1,66-3,65)*</i>	29(40,3%) $p_1=0,000$ <i>2,23 (1,64-3,02)*</i>
Среднее количество дней пребывания новорожденного в стационаре	5,59±0,13	7,53±0,44 $p_1=0,000$	8,06±0,56 $p_1=0,027$	8,17±0,68 $p_1=0,001$	8,35±0,61 $p_1=0,000$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.; * - относительный риск и 95% доверительный интервал в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; ^y - относительный риск и 95% доверительный интервал ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

Глава 4.

Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных женщин с ЗРП

4.1 Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных женщин с ЗРП на момент обследования

Нами проведено изучение уровня IL-10 в сыворотке периферической крови у беременных женщин контрольной группы и групп женщин с ЗРП на момент обследования. Было отмечено, что у женщин в общей группе с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП I степени уровень IL-10 в сыворотке периферической крови был выше, чем таковой у пациенток контрольной группы ($p=0,026$ и $p=0,001$ соответственно). В подгруппе женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с показателями контрольной группы различий в уровне IL-10 в сыворотке крови выявлено не было ($p>0,05$). При сравнении показателей внутри основной группы в зависимости от степени ЗРП выявлено, что у женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с пациентками с ЗРП I степени уровень IL-10 в сыворотке периферической крови был статистически значимо ниже ($p=0,021$) (таблица 4.1.1; рисунок 4.1.1 и 4.1.2).

Таблица 4.1.1

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови беременных женщин на момент обследования в зависимости от степени ЗРП момент обследования в зависимости от степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=53)	0,82 (0,00-3,72)
Группа женщин с ЗРП (n=84)	2,14 (0,00-9,04) $p_1=0,026$
ЗРП I ст. (n=43)	4,24 (0,20-10,30) $p_1=0,001$
ЗРП II-III ст. (n=41)	0,51 (0,00-7,35) $p_2=0,021$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий ЗРП II-III ст. по сравнению с ЗРП I ст.

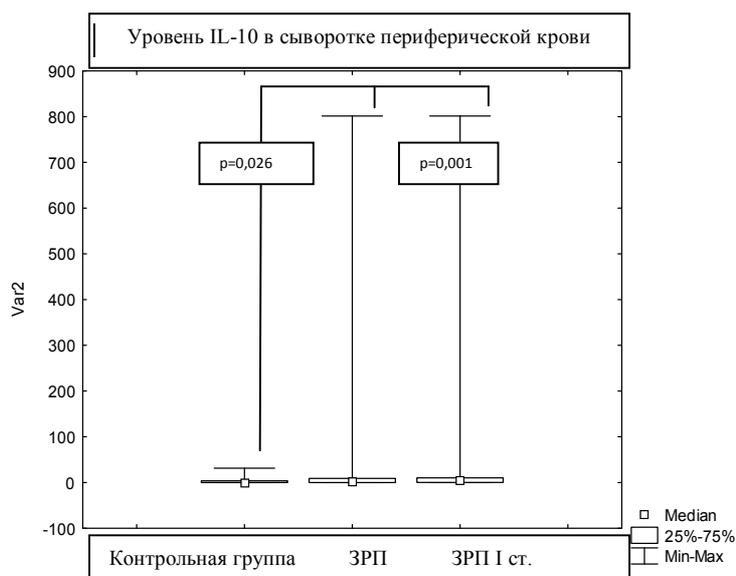


Рис.4.1.1. Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин контрольной группы и группы женщин с ЗРП и ЗРП I степени (p– уровень статистической значимости разности результатов □Median □25%-75% ⊥Min-Max)



Рис.4.1.2. Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин с ЗРП I степени и ЗРП II-III степени (p – уровень статистической значимости разности результатов □Median □25%-75% ⊥Min-Max)

Нами было проведено исследование особенности внутриклеточной продукции моноцитами периферической крови IL-10 у беременных женщин

группы контроля и группы с ЗРП на момент обследования. При исследовании внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами выявлено понижение данного показателя в группе женщин с ЗРП по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,027$) (таблица 4.1.2; рисунок 4.1.3.). Наиболее низкие значения внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами были в подгруппе женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p=0,016$) (таблица 4.1.2; рисунок 4.1.3.). В подгруппе женщин с ЗРП I степени, по сравнению с показателями контрольной группы, различий в уровне IL-10 моноцитов выявлено не было ($p>0,05$). При сравнении уровня IL-10 моноцитов в зависимости от степени ЗРП значимых отличий нами не выявлено ($p>0,05$ во всех случаях) (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2

Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови беременных женщин на момент обследования в зависимости от степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Моноциты IL-10+(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=40)	15,45 (12,30-17,60)
Группа женщин с ЗРП (n=57)	13,20 (11,50-16,30) $p_1=0,027$
ЗРП I ст. (n=26)	13,70 (12,00-17,60)
ЗРП II-III ст. (n=31)	12,90 (10,70-16,20) $p_1=0,016$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис.4.1.3.Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови у женщин контрольной группы и группы с ЗРП и ЗРП II-III степени (p– уровень статистической значимости разности результатов □Median ▭25%-75% ┆Min-Max)

Оценивая уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови женщин контрольной группы и группы женщин с ЗРП, в зависимости от степени тяжести на момент обследования, было отмечено, что уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах моноцитов периферической крови был значимо ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p=0,003$ в группе ЗРП; $p=0,018$ в подгруппе ЗРП I ст.; $p=0,029$ в подгруппе ЗРП II-III ст.). В зависимости от степени тяжести ЗРП в подгруппах ЗРП I и II-III ст. разницы между показателями выявлено не было ($p>0,05$). (таблица 4.1.3; рисунки 4.1.4).

Таблица 4.1.3

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови беременных женщин на момент обследования в зависимости от степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=42)	729,20 (242,40-785,90)
Группа женщин с ЗРП (n=77)	420,50 (64,21-734,50) p ₁ =0,003
ЗРП I ст. (n=40)	439,35 (59,35-697,55) p ₁ =0,018
ЗРП II-III ст. (n=37)	414,95 (70,62-759,20) p ₁ =0,029

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис.4.1.4. Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови (p– уровень статистической значимости разности результатов □Median▤25%-75%┆Min-Max).

Исследование внутриклеточной продукции IL-10 децидуальными макрофагами показало, что у женщин группы с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени уровень IL-10 был ниже, чем у пациенток контрольной группы (p=0,001 и p=0,001, соответственно), (таблица 4.1.4). В зависимости от

степени ЗРП, при сравнении групп между собой, различий по внутриклеточной продукции IL-10 децидуальными макрофагами выявлено не было. ($p > 0,05$). (таблица 4.1.4; рисунки 4.1.5)

Таблица 4.1.4

Внутриклеточная продукция IL10 макрофагами в децидуальной ткани плаценты беременных женщин на момент обследования в зависимости от степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	IL-10+ макрофаги децидуальной ткани плаценты IL-10+(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=14)	16,00 (13,60-23,20)
Группа женщин с ЗРП (n=25)	11,00 (9,40-15,40) $p_1=0,001$
ЗРП I ст. (n=6)	12,50 (8,00-18,60)
ЗРП II-III ст. (n=17)	10,60 (9,40-13,90) $p_1=0,001$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

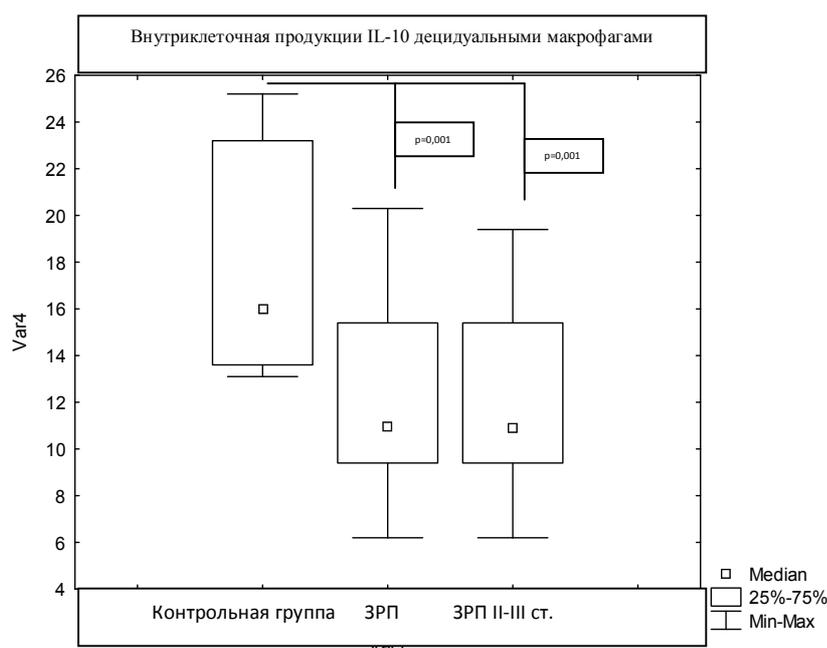


Рис.4.1.5. Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами в децидуальной ткани плаценты контрольной группы и группы с ЗРП и ЗРП II-III степени (p – уровень статистической значимости разности результатов □Median ▭25%-75% ┆Min-Max).

При ROC-анализе содержания IL-10 + макрофагов в децидуальной ткани плаценты выявлено, что данный показатель является значимым для диагностики ЗРП у беременных со сроками 22-40 недель (рисунок 4.1.6).

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,801, чувствительность данного показателя 60,0%, специфичность 100,0% и точность 74,5%. Пограничное значение показателя внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами в децидуальной ткани плаценты составило 11,8%. Значение данного показателя, равное 11,8% и менее, соответствует диагностическому критерию ЗРП при беременности.

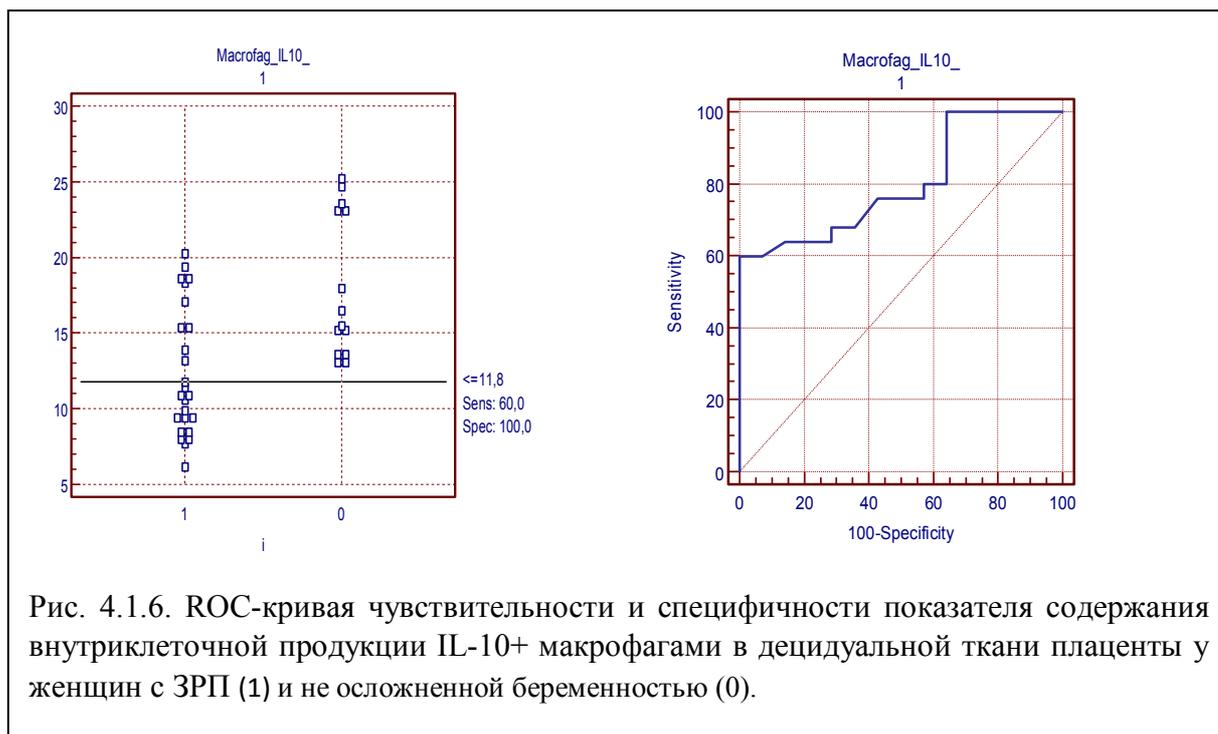


Рис. 4.1.6. ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания внутриклеточной продукции IL-10+ макрофагами в децидуальной ткани плаценты у женщин с ЗРП (1) и не осложненной беременностью (0).

При сравнении уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты в контрольной группе и группе с ЗРП, а также в зависимости от степени ЗРП, не имело значимых отличий ($p > 0,05$). Но была тенденция к снижению уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты в группах ЗРП и ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля. (Таблица 4.1.5.1).

Таблица 4.1.5

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты беременных женщин на момент обследования в зависимости от степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Уровень IL-10 в супернатантах 24- часовых культур децидуальных макрофагов (пг/мл). Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=14)	2,29 (0,00-18,27)
Группа женщин с ЗРП (n=21)	1,95 (0,87-13,12)
ЗРП I ст. (n=9)	3,92 (1,08-48,75)
ЗРП II-III ст. (n=12)	1,80 (0,05-5,00)

4.2. Внутриклеточная продукция и секреция моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки плаценты IL-10 у беременных женщин в зависимости от исхода беременности

При изучении уровня IL-10 в сыворотке периферической крови было отмечено, что у женщин основной группы, которым диагностировали ЗРП по данным УЗИ при беременности, но на момент рождения ЗРП не подтвердилось, уровень IL-10 в сыворотке венозной крови был выше, чем у пациенток контрольной группы ($p=0,012$). У женщин, родивших детей с недостаточностью питания плода, отмечалась тенденция к повышению уровня IL-10 в сыворотке периферической крови ($p=0,054$). В группах женщин, родивших детей с ЗРП, в том числе маловесных и малых к гестационному возрасту по сравнению с группой контроля и при сравнении подгрупп между собой, различия выявлено не было ($p>0,05$) (рисунок 4.2.1., таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1.

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови беременных женщин в зависимости от исхода беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=53)	0,82 (0,00-3,72)
Основная группа	
ЗРП при рождении нет (n=21)	4,24 (0,72-9,07) p ₁ =0,012
ЗРП при рождении (n=53), в том числе:	0,82 (0,00-3,72)
- Недостаточность питания плода (n=19)	3,91 (0,00-10,03)
- Маловесные к гестационному возрасту (n=26)	2,14 (0,00-7,25)
- Малые к гестационному возрасту (n=16)	0,00 (0,00-7,38)

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

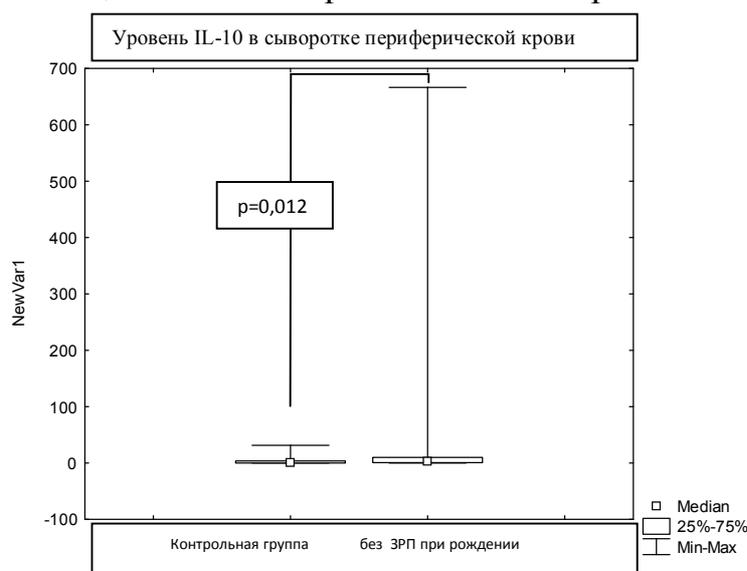


Рис.4.2.1. Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у группы женщин без ЗРП при рождении (p– уровень статистической значимости разности результатов □Median □25%-75% ┆Min-Max)

При исследовании особенностей внутриклеточной продукции моноцитами IL-10 выявлено, что у женщин основной группы, которым диагностировали ЗРП по данным УЗИ при беременности и родивших детей с ЗРП, в том числе с недостаточностью питания плода, маловесных и малых к гестационному возрасту, уровень IL-10 в моноцитах был статистически

значимо ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p=0,042$). Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с недостаточностью питания отмечалась тенденция к снижению внутриклеточной продукции IL-10, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,070$). В группах женщин, родивших детей маловесных и малых к гестационному возрасту по сравнению с группой контроля и при сравнении подгрупп между собой, различия выявлено не было ($p>0,05$). (рисунок 4.2.2, таблица 4.2.2.).

Таблица 4.2.2.

Внутриклеточная продукция IL10 моноцитами периферической крови беременных женщин в зависимости от исхода беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Моноциты IL-10+ (%)
Контрольная группа (n=40)	15,45 (12,30-17,60)
Основная группа	
ЗРП нет при рождении(n=11)	13,10 (8,50-17,70)
ЗРП при рождении (n=43), в том числе:	13,30 (11,50-16,30) $p_1=0,042$
- Недостаточность питания плода (n=19)	12,65 (11,50-15,20)
- Маловесные к гестационному возрасту (n=17)	13,30 (11,50-15,50)
- Малыш к гестационному возрасту (n=12)	14,90 (12,05-17,25)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис.4.2.2.Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови у женщин контрольной группы и группы женщин с ЗРП, подтвержденным при рождении (p – уровень статистической значимости разности результатов □Median▭25%-75%┆Min-Max).

При сравнении уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов у женщин, которым диагностировали ЗРП по данным УЗИ при беременности и родивших детей с ЗРП, в том числе с недостаточностью питания плода, маловесных и малых к гестационному возрасту, по сравнению с группой контроля выявлено снижение уровня данного интерлейкина ($p=0,018$). При сравнении группы женщин с малыми к гестационному возрасту детьми по сравнению с группой контроля выявлено снижение уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови ($p=0,018$) (рисунок 4.2.3., таблица 4.2.3)

Таблица 4.2.3

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов беременных женщин в зависимости от исхода беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови (пг/мл) Me ($Q_{25\%}-Q_{75\%}$)
Контрольная группа (n=42)	544,07 (242,40-785,90)
Основная группа	
ЗРП нет при рождении(n=19)	379,50 (54,48-734,50) $p=0,029$
ЗРП при рождении (n=42), в том числе:	465,15 (64,21-746,70) $p=0,018$
- Недостаточность питания плода (n=15)	491,00 (178,60-707,40)
- Маловесные к гестационному возрасту (n=26)	513,30 (48,52-765,40)
- Малые к гестационному возрасту (n=13)	346,90 (15,16-452,90) $p=0,018$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой

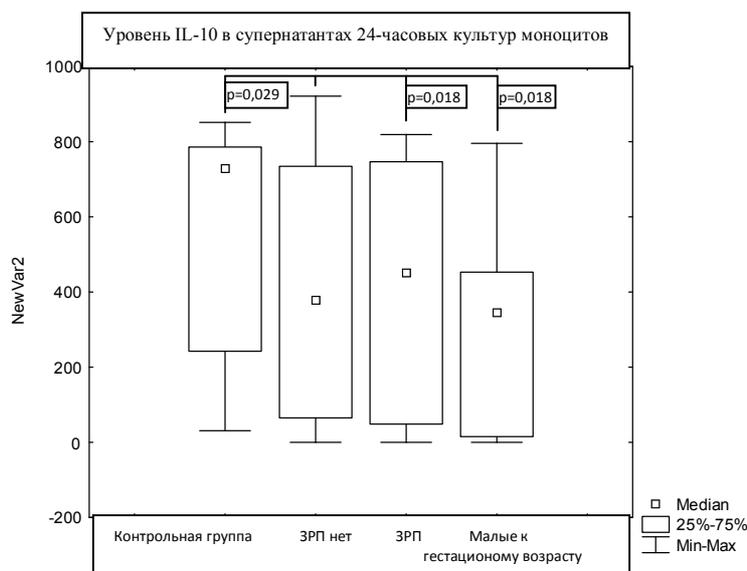


Рис.4.2.3. Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови женщин контрольной группы, женщин с неподтвержденным ЗРП, с ЗРП и с детьми, рожденными малыми к гестационному возрасту (p– уровень статистической значимости разности результатов □Median ▭25%-75% ┆Min-Max).

Исследование внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты показало, что у женщин, родивших детей с ЗРП, в том числе с недостаточностью питания плода, маловесных и малых детей к гестационному возрасту, по сравнению с показателями группы контроля выявлено снижение уровня IL-10 в децидуальной ткани плаценты ($p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,004$ и $p=0,015$ соответственно). (таблица 4.2.4.1).

Таблица 4.2.4.

Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты беременных женщин в зависимости от исхода беременности

Группы женщин (число наблюдений)	IL10+ макрофаги децидуальной ткани плаценты (%)
Контрольная группа (n=14)	16,00 (13,60-23,20)
Основная группа	
ЗРП нет при рождении(n=3)	11,80 (7,70-20,30)
ЗРП при рождении (n=21), в том числе:	12,48 (9,40-15,40) p=0,003
- Недостаточность питания плода (n=5)	10,90 (9,90-11,00) p=0,004
- Маловесные к гестационному возрасту (n=7)	13,20 (9,60-15,40) p=0,004
- Малые к гестационному возрасту (n=8)	11,54 (8,80-14,65) p=0,015

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

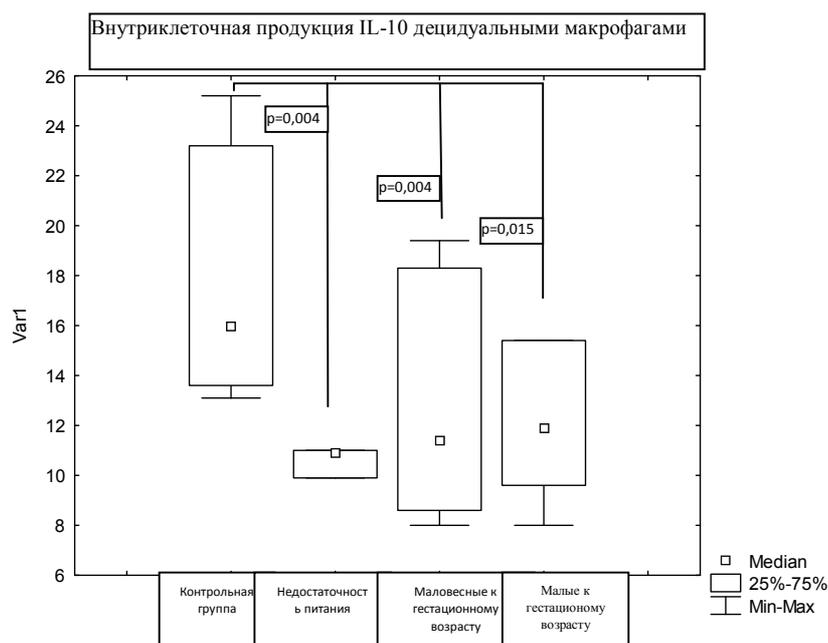


Рис.4.2.4. Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами в децидуальной ткани плаценты контрольной группы и группы с ЗРП при рождении, недостаточностью питания плода и маловесными к гестационному возрасту (p – уровень статистической значимости разности результатов □Median ▭25%-75% ┆ Min-Max).

При сравнении уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты в контрольной и группах с ЗРП значимых различий выявлено не было (таблица 4.2.5.).

Таблица 4.2.5.

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты беременных женщин в зависимости от степени ЗРП при рождении беременных женщин в зависимости от исхода беременности

Группы женщин (число наблюдений)	Уровень IL-10 в супернатантах 24- часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты (пг/мл). Me (Q _{25%} -Q _{75%})
Контрольная группа (n=14)	2,29 (0,00-18,27)
Основная группа	
ЗРП нет при рождении(n=2)	24,81 (0,87-48,75)
ЗРП при рождении (n=21), в том числе:	1,95 (0,12-13,12)
Недостаточность питания плода (n=4)	1,01 (0,05-34,58)
Маловесные к гестационному возрасту (n=10)	2,77 (1,08-3,92)
Малые к гестационному возрасту (n=5)	16,19 (1,67-24,42)

Таким образом у беременных женщин на момент обследования в зависимости от степени ЗРП уровень IL-10 в сыворотке повышался в группе с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП I степени по сравнению с контрольной группой ($p=0,026$ и $p=0,001$ соответственно), а в подгруппе женщин с ЗРП II-III степени, по сравнению с подгруппой ЗРП I степени, уровень IL-10 был ниже ($p=0,021$) и статистически значимо не отличался от контрольной группы. Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами в группах женщин с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени был значимо ниже, чем у пациенток в контрольной группе ($p=0,027$ и $p=0,016$ соответственно). Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов в группах женщин с ЗРП, ЗРП I и II-III степени был ниже по сравнению с группой контроля ($p=0,003$; $p=0,018$; $p=0,029$ соответственно). Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты снижалась в группах с ЗРП и ЗРП II-III степени ($p=0,003$ и $p=0,004$ соответственно). Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани

плаценты в контрольной группе и группах с ЗРП, а также в зависимости от степени ЗРП, статистически значимых различий не имел ($p > 0,05$).

При делении групп в зависимости от исхода беременности установлено, что у женщин основной группы, которым диагностировали ЗРП по данным УЗИ при беременности, но на момент рождения ЗРП не подтвердилось, уровень IL-10 в сыворотке венозной крови был выше, чем у пациенток контрольной группы ($p = 0,012$). Внутриклеточная продукция моноцитами IL-10 снижалась у женщин основной группы, которым диагностировали ЗРП по данным УЗИ при беременности и родивших детей с ЗРП, в том числе с недостаточностью питания плода, маловесных и малых к гестационному возрасту, чем у пациенток контрольной группы ($p = 0,042$). Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов у женщин, которым диагностировали ЗРП по данным УЗИ при беременности и родивших детей с ЗРП, и в подгруппе женщин с малыми к гестационному возрасту детям, по сравнению с группой контроля, выявлено снижение уровня данного интерлейкина ($p = 0,018$ - соответственно). Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты у женщин, родивших детей с ЗРП, в том числе с недостаточностью питания плода, маловесных и малых к гестационному возрасту, по сравнению с показателями группы контроля выявлено снижение уровня IL-10 в децидуальной ткани плаценты ($p = 0,003$, $p = 0,004$, $p = 0,004$ и $p = 0,015$ - соответственно). Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты в контрольной и группах с ЗРП не изменялся.

Глава 5. Комплексный анализ полиморфизма гена *IL-10* у беременных женщин с ЗРП

5.1. Частоты аллелей и генотипов гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A

Нами проведено исследование полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A у здоровых беременных и женщин с ЗРП в популяции из Ивановской, Владимирской и Костромской областей.

Частоты полиморфных аллелей гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A представлены в таблицах 5.1.1 и 5.1.2.

В контрольной группе аллель гена *IL-10* (-1082)G встречался в 66,7% и аллель *IL-10* (-1082)A в 69,8%, в соотношении аллелей гена *IL-10* (-1082)G: *IL-10* (-1082)A 1:1. В группе женщин с ЗРП соотношение аллелей менялось: аллель *IL-10* (-1082)G был выявлен в 48,6% и аллель *IL-10* (-1082)A в 81,0% случаев, в соотношении 1:2, в группах женщин с ЗРП I и ЗРП II-III степени соотношение аллелей 1,5:2 и 1:2 соответственно. При этом в группе женщин с ЗРП и подгруппе с ЗРП II-III степени по сравнению с группой контроля реже выявлялся аллель *IL-10* (-1082)G ($p=0,012$ и $p=0,005$ соответственно), таблица 5.1.1.

Таблица 5.1.1

Частота встречаемости аллелей гена *IL-10* по полиморфному варианту
G (-1082)A у женщин с ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Аллель G	Аллель A
Контрольная группа (n=96)	64(66,7%)	67(69,8%)
Группа женщин с ЗРП (n=105)	51(48,6%) $p_1=0,012$	85(81,0%)
ЗРП I ст. (n=52)	29(55,8%)	41(78,8%)
ЗРП II-III ст. (n=53)	22(41,5%) $p_1=0,005$	44(83,0%)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий частот аллелей внутри группы.

В контрольной группе женщин аллель гена *IL-10* (-592)С встречался в 85,4% и аллель *IL-10* (-592)А в 32,3%. Соотношение аллелей гена составило *IL-10* (-592)С: *IL-10* (-592)А 3:1. В группе женщин с ЗРП аллель гена *IL-10* (-592)С встречалась в 81,9% и аллель гена *IL-10* (-592)А - в 41,0%, в соотношении 2:1. В группах женщин с ЗРП I и ЗРП II-III степени соотношение аллелей было 2:1. Во всех группах аллель гена *IL-10* (-592)С встречался чаще, таблица 5.1.2.

Таблица 5.1.2

Частота встречаемости аллелей гена *IL-10* по полиморфизму С(-592)А у женщин с ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Аллель С	Аллель А
Контрольная группа (n=96)	82(85,4%)	31(32,3%)
Группа женщин с ЗРП (n=105)	86(81,9%)	43(41,0%)
ЗРП I ст. (n=52)	42(80,8%)	22(42,3%)
ЗРП II-III ст. (n=53)	44(83,0%)	21(39,6%)

Обследуемые женщины Центрального федерального округа России (Ивановская, Костромская, Владимирская области) в 24,4% случаев являются гомозиготами по аллелю гена *IL-10* (-1082)G/G; 32,8% - гетерозиготами по аллелю гена *IL-10* (-1082)A/G; 42,8% - гомозиготами по аллелю *IL-10* (-1082)A/A.

Частоты генотипов гена *IL-10* по полиморфизму G(-1082)A представлены в таблице 5.1.3. В соответствии с представленными данными, гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/G был выявлен у 29 (30,2%) женщин контрольной группы. Полиморфизм гена *IL-10* в локусе (-1082) с заменой гуанилового нуклеотида на адениловый (G (-1082)A) у гена *IL-10* был выявлен у 67 (69,8%) из 96 обследуемых женщин контрольной группы. У 32 (33,3%) женщин был выявлен гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A и у 35 (36,5%) - гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/A с пониженной транскрипционной активностью.

В группе беременных женщин с ЗРП гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/G был выявлен у 20 (19,1%). У 85 (80,9%) из 105 обследованных женщин с ЗРП была выявлена мутация в локусе (-1082) гена *IL-10*. При этом у 54 (51,4%) женщин был выявлен гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A и у 31 (29,5%) - гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/A, таблица 5.1.3.

Таблица 5.1.3

Частота встречаемости генотипов по полиморфизму гена *IL-10* G (-1082)A

Группы женщин (число наблюдений)	GG	AA	AG
Контрольная группа (n=96)	29(30,2%)	32(33,3%)	35(36,5%)
Группа женщин с ЗРП (n=105) <i>ОР (95% ДИ)</i>	20(19,1%)	54(51,4%) $p_1=0,014$ 1,42 (1,09 - 1,84)	31(29,5%)
ЗРП I ст. (n=52)	11(21,2%)	23(44,2%)	18(34,6%)
ЗРП II-III ст. (n=53) <i>ОР (95% ДИ)</i>	9(17,0%)	31(58,5%) $p_1=0,005$ 1,92 (1,24,-2,98)	13(24,5%)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

У беременных женщин с ЗРП чаще встречался гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A, по сравнению с женщинами контрольной группой 51,4% и 33,3% соответственно ($ОР=1,42$, ДИ: 1,09 - 1,84; $p=0,014$), (рисунок 5.1.1).

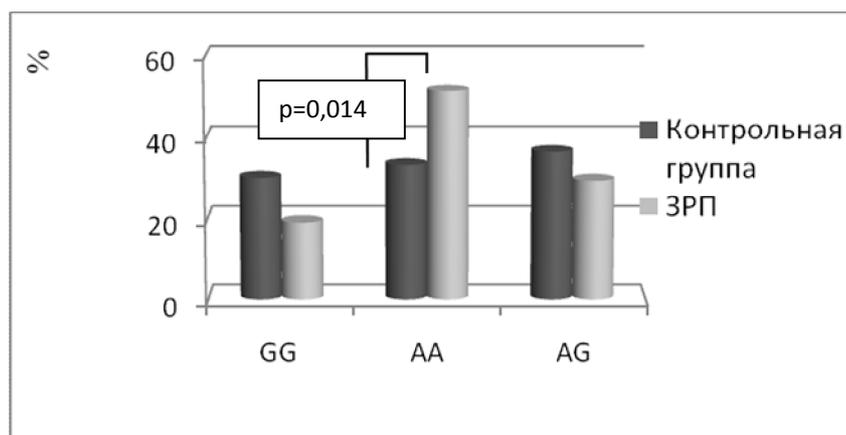


Рис. 5.1.1. Частота генотипов гена *IL-10* по полиморфизму G(-1082)A у женщин контрольной и группы с ЗРП.

В группе женщин с ЗРП II-III степени также чаще встречался гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A, по сравнению с группой контроля (OR=1,92, ДИ: 1,24,-2,98; $p=0,005$), таблица 5.1.3. Данный полиморфизм встречался у 58,5% и 33,3% пациенток соответственно (рисунок 5.1.2).

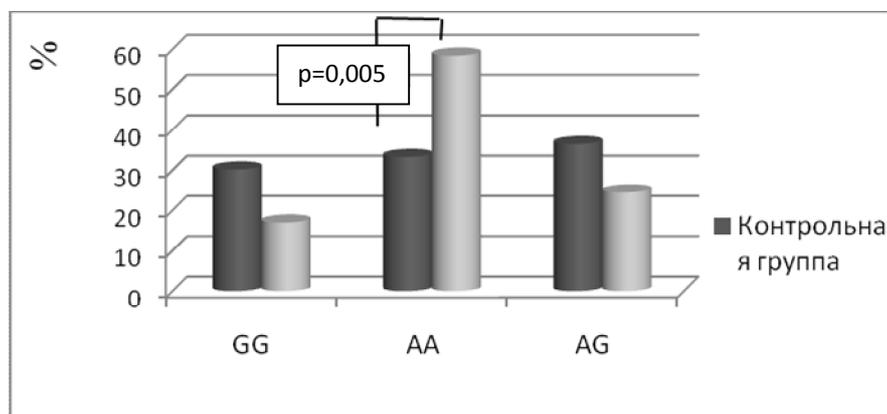


Рис. 5.1.2. Частота генотипов гена *IL-10* по полиморфизму G(-1082)A у женщин контрольной группы и группы с ЗРП II-III степени.

Частоты генотипов гена *IL-10* C(-592)A представлены в таблице 5.1.4. При изучении частот генотипов полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у обследуемых женщины Центрального федерального округа России было выявлено, что доминировал гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/C (63,2%), гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/A встречался реже -

20,4%, а гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)A/A - 16,4%. В соответствии с представленными данными, гомозиготный генотип гена *IL-10* по аллелю (-592)C был выявлен у 65(67,7%) женщин контрольной группы. Полиморфизм в локусе гена *IL-10* (-592) с заменой цитозинового нуклеотида на адениловый (C(-592)A) у гена *IL-10* был выявлен у 31(32,3%) из 96 обследуемых женщин контрольной группы. У 14(14,6%) женщин данной группы был выявлен гомозиготный генотип по аллелю гена *IL-10* (-592)A и у 17(17,7%) - гетерозиготный генотип по аллелю гена *IL-10* (-592)A.

В группе женщин с ЗРП гомозиготный генотип по аллелю (-592)C гена *IL-10* был подтвержден у 62 (59,0%). У 43 (41,0%) из 105 обследованных женщин с ЗРП была выявлена мутация гена *IL-10* в локусе (-592). При этом у 19 (18,1%) женщин был выявлен гомозиготный генотип по аллелю (-592)A гена *IL-10* и у 24 (22,9%) - гетерозиготный генотип по аллелю (-592)C. У женщин с ЗРП статистически значимого изменения частоты встречаемости точечной мутация гена *IL-10* в локусе (-592) выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5.1.4 рисунок 5.1.3.).

Таблица 5.1.4

Частота встречаемости генотипов по полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A

Группы женщин (число наблюдений)	CC	AA	AC
Контрольная группа (n=96)	65(67,7%)	14(14,6%)	17(17,7%)
Группа женщин с ЗРП (n=105)	62(59,0%)	19(18,1%)	24(22,9%)
ЗРП I ст. (n=52)	30(57,7%)	10(19,2%)	12(23,1%)
ЗРП II-III ст. (n=53)	32(60,4%)	9(17,0%)	12(22,6%)

Большинство обследуемых женщин (63,2%) являются гомозиготами по аллелю (-592)C гена *IL-10*; 16,4% - гетерозиготами (-592)C гена *IL-10*; 20,4% - гомозиготами (-592)A гена *IL-10*.

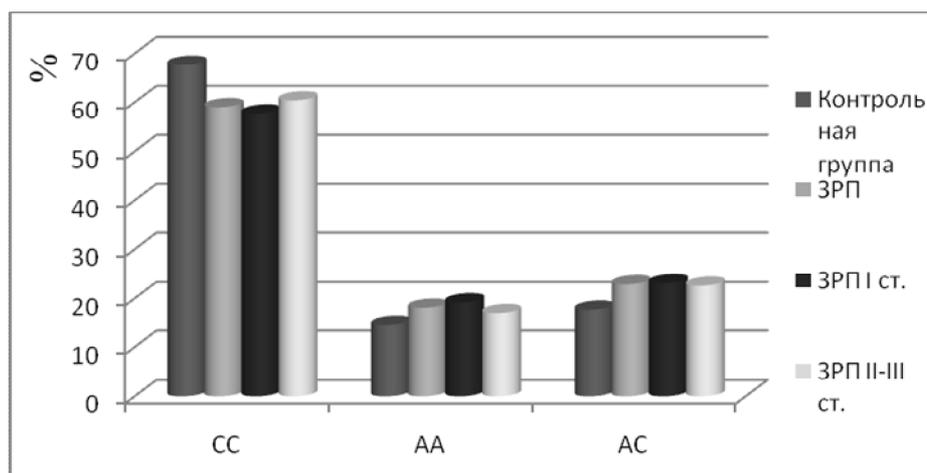


Рис. 5.1.3. Частота генотипов гена *IL-10* C(-592)A у женщин контрольной группы и групп женщин с ЗРП.

Известно, что ЗРП является полиэтиологичным заболеванием и для реализации этой патологии необходимо взаимодействие как эндогенных, так и экзогенных факторов, влияние которых необходимо рассматривать в комплексе. Одним из основных факторов риска развития ЗРП является табакокурение, однако данная патология развивается не в 100% случаев. В связи с этим мы выделили отдельную группу - табакокурящих женщин с ЗРП. На полиморфизм генов *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A было обследовано из общего числа 77 женщин. Контрольную группу составила 21 женщина, группу женщин с ЗРП составили 56 женщин, из них с ЗРП I степени - 25 женщин и с ЗРП II-III степени - 31 женщина.

Частоты полиморфных аллелей гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A у табакокурящих женщин представлены в таблицах 5.1.5 и 5.1.6.

В контрольной группе аллель *IL-10* (-1082)G был выявлен в 90,5%, а аллель *IL-10* (-1082)A в 28,6% случаях, в соотношении аллелей гена *IL-10* (-1082)G:*IL-10* (-1082)A 3:1. В группе женщин с ЗРП соотношение аллелей гена *IL-10* менялось: *IL-10* (-1082)G был выявлен в 41,1% и *IL-10* (-1082)A в 91,1% случаев в соотношении 1:2, в группах с ЗРП I и ЗРП II-III степени соотношение аллелей 1:2 и 1:2 соответственно. В группе женщин с ЗРП, ЗРП

I и ЗРП II-III степени чаще выявлялся аллель *IL-10* (-1082)A ($p=0,000$; рисунок 5.1.4 таблица 5.1.5).

Таблица 5.1.5

Частота встречаемости аллелей гена *IL-10* по полиморфному варианту G(-1082)A у табакокурящих женщин с ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Аллель G	Аллель A
Контрольная группа (n=21)	19(90,5%)	6(28,6%)
Группа женщин с ЗРП (n=56)	23(41,1%)	51(91,1%) $p_1=0,000$
ЗРП I ст. (n=25)	12(48,0%)	22(88,0%) $p_1=0,000$
ЗРП II-III ст. (n=31)	11(35,5%)	29(93,5%) $p_1=0,000$

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

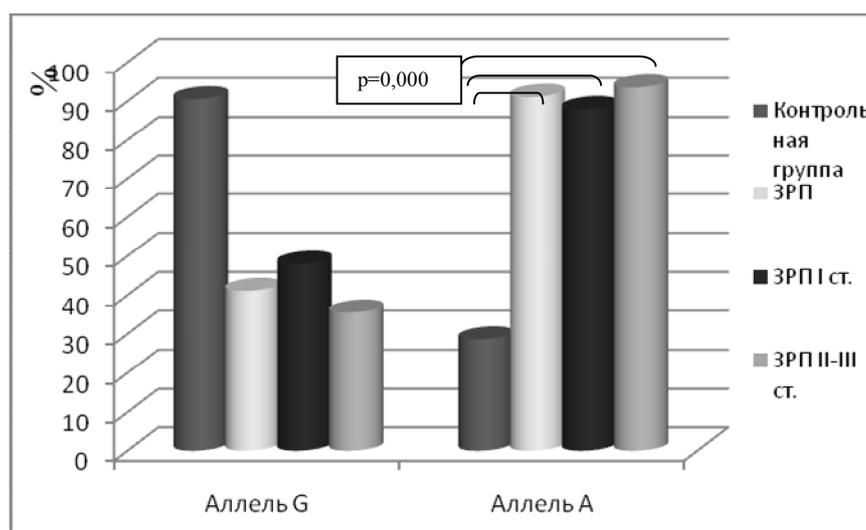


Рисунок 5.1.4. Частота встречаемости аллелей гена *IL-10* по полиморфному варианту G(-1082)A у табакокурящих женщин контрольной группы, групп женщин с ЗРП, ЗРП I и II-III степени.

В контрольной группе аллель *IL-10* (-592)C встречался в 76,2%, а аллель *IL-10* (-592)A в 42,8% случаев, соотношение аллелей гена *IL-10* (-592)C: *IL-10* (-592)A 1:1. В группе женщин с ЗРП аллель *IL-10* (-592)C встречалась в 78,6% и аллель *IL-10* (-592)A в 44,6% случаев в соотношении

2:1, в группах с ЗРП I и ЗРП II-III степени в соотношении аллелей было 1:1 и 2:1 соответственно, таблица 5.1.6.

Таблица 5.1.6

Частота встречаемости аллелей гена *IL-10* по полиморфизму C(-592)A у табакокурящих женщин с ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Аллель С	Аллель А
Контрольная группа (n=21)	16(76,2%)	9(42,8%)
Группа женщин с ЗРП (n=56)	44(78,6%)	25(44,6%)
ЗРП I ст. (n=25)	18(72,0%)	12(48,0%)
ЗРП II-III ст. (n=31)	26(83,9%)	12(38,7%)

Частоты генотипов гена *IL-10* по полиморфизму G(-1082)A у курящих женщин представлены в таблице 5.1.7. В соответствии с представленными данными, гомозиготный генотип по аллелю *IL-10* (-1082)G выявлен у 15 (71,4%) женщин контрольной группы. Полиморфизм гена *IL-10* в локусе (-1082) с заменой гуанилового нуклеотида на адениловый (G(-1082)A) выявлен у 6 (28,6%) из 21 обследуемых женщин контрольной группы. У 2 (9,5%) женщин выявлен гомозиготный генотип по аллелю (-1082)A и у 4 (19,1%) - гетерозиготный генотип по аллелю (-1082)A.

В группе женщин с ЗРП гомозиготный генотип гена *IL-10* по аллелю (-1082)G был выявлен у 5 (8,9%). А у 51 (91,1%) из 56 обследованных женщин с ЗРП была выявлена мутация гена *IL-10* в локусе (-1082). При этом у 33 (58,9%) женщин выявлен гомозиготный генотип по аллелю (-1082)A и у 18 (32,2%) - гетерозиготный генотип по аллелю (-1082)A.

Таблица 5.1.7

Частота встречаемости генотипов по полиморфизму гена *IL-10 G(-1082)A* у табакокурящих женщин

Группы женщин (число наблюдений)	GG	AA	AG
Контрольная группа (n=21)	15(71,4%)	2(9,5%)	4(19,1%)
Группа женщин с ЗРП (n=56)	5(8,9%)	33(58,9%)	18(32,2%)
ЗРП I ст. (n=25)	3(12,0%)	13(52,0%)	6(36,0%)
ЗРП II-III ст. (n=31)	2(6,5%)	20(64,5%)	9(29,0%)

Примечание: p - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

У табакокурящих женщин группы с ЗРП, ЗРП I и II-III степени статистически значимо чаще встречался гомозиготный генотип по аллелю (-1082)A, по сравнению с женщинами контрольной группы (p=0,000, p=0,006 и p=0,000 соответственно; рисунок 5.1.5)

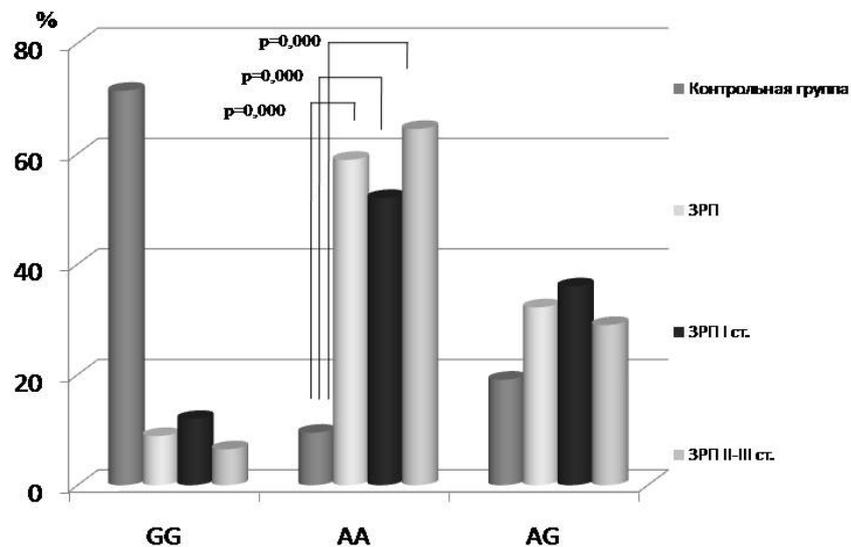


Рис. 5.1.5. Частота встречаемости генотипов по полиморфизму гена *IL-10 G(-1082)A* у табакокурящих женщин контрольной группы, групп ЗРП, ЗРП I и II-III степени.

Частоты генотипов гена *IL-10* по полиморфизму C(-592)A у курящих женщин представлены в таблице 5.1.8. В соответствии с нижеприведенными данными, гомозиготный генотип гена *IL-10* по аллелю (-592)C выявлен у 12(57,1%) женщин контрольной группы. Полиморфизм гена *IL-10* в локусе (-592) с заменой цитоклинового нуклеотида на адениловый (C(-592)A) выявлен у 9 (42,9%) из 21 обследуемых женщин контрольной группы. У 4(19,1%) женщин данной группы выявлен гомозиготный генотип гена *IL-10* по аллелю (-592)A и у 5(23,8%) - гетерозиготный генотип по аллелю (-592)A.

В группе женщин с ЗРП гомозиготный генотип гена *IL-10* по аллелю (-592)C был подтвержден у 31 (55,4%) женщины. У 25 (44,6%) из 56 обследованных женщин с ЗРП была выявлена мутация гена *IL-10* в локусе (-592). При этом у 13 (23,2%) женщин выявлен гомозиготный генотип по аллелю (-592)A и у 12 (21,4%) - гетерозиготный генотип по аллелю (-592)A (таблица 5.1.8)

Таблица 5.1.8

Частота встречаемости генотипов по полиморфизму гена *IL-10* C(-592)A у табакокурящих женщин

Группы женщин (число наблюдений)	CC	AA	AC
Контрольная группа (n=21)	12(57,1%)	4(19,1%)	5(23,8%)
Группа женщин с ЗРП (n=56)	31(55,4%)	13(23,2%)	12(21,4%)
ЗРП I ст. (n=25)	12(48,0%)	8(32,0%)	5(20,0%)
ЗРП II-III ст. (n=31)	19(61,3%)	5(16,1%)	7(22,6%)

На основании полученных нами результатов был предложен способ выявления наследственной предрасположенности к развитию ЗРП у курящих женщин. При выявлении аллеля (-1082)A гена *IL-10* делают вывод о наличии наследственной предрасположенности к задержке роста плода у курящих женщин (патент на изобретение №2646505 от 5.03.18). Метод прошел предрегистрационные испытания в ФГБУ "ИВНИИ МиД им. В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Точность

заявленного метода 85,71%, чувствительность 91,07% и специфичность 71,43%. В настоящий момент метод внедряется в амбулаторных подразделениях ФГБУ "ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таким образом, анализ полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A у беременных женщин с ЗРП показал, что у женщин в общей группе с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени чаще, чем в контрольной группе, встречался гомозиготный генотип по аллелю (-1082)A, ($p=0,014$; OR = 1,42, ДИ: 1,09 - 1,84 и $p=0,005$; OR = 1,92, ДИ: 1,24,-2,98 соответственно) (рисунок 5.1.6). В группе женщин с ЗРП в чаще встречался аллель (-1082)A гена *IL-10*, по сравнению с контрольной группой, где соотношение аллелей (-1082)G:(-1082)A было 1:1. В группе женщин с ЗРП и ЗРП II-III степени реже выявлялся аллель (-1082)G ($p=0,012$ и $p=0,005$ соответственно). В группе табакокурящих женщин с ЗРП в 91,1% случаев был выявлен аллель (-1082)A, что чаще по сравнению с показателями контрольной группы - 28,6% ($p=0,000$). При анализе полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A в основной и контрольной группах статистически значимых отличий по процентному соотношению генотипов выявлено не было.

5.2. Взаимосвязь полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и функции моноцитов и макрофагов у женщин с ЗРП

Особенности продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* (-1082) представлены в таблицах 5.2.1-5.2.4.

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин с ЗРП, ЗРП I и ЗРП II-III степени, по сравнению с таковым в контрольной группе, с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* статистически значимо не изменялся ($p>0,05$), (таблица 5.2.1).

По сравнению с показаниями контрольной группы, в группе женщин с ЗРП I степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* отмечалось более высокое содержание IL-10 в сыворотке периферической крови ($p=0,049$ и $p=0,006$ соответственно) (рисунок 5.2.1). В группе женщин с ЗРП II-III степени, по сравнению с параметрами контрольной группы, изменений сывороточного уровня IL-10 выявлено не было ($p>0,05$). В зависимости от степени ЗРП различий в сывороточном уровне IL-10 не отмечалось ($p>0,05$, во всех случаях) (таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип GG	Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA и AG
Контрольная группа	0,00 (0,00-1,26) n=13	0,84 (0,00-5,06) n=37
Группа женщин с ЗРП	1,45 (0,00-10,02) n=18	2,15 (0,00-8,91) n=65 $p_1=0,049$
ЗРП I ст.	4,22 (0,14-56,38) n=10	4,24 (0,72-10,04) n=33 $p_1=0,006$
ЗРП II-III ст.	0,25 (0,00-8,63) n=8	1,56 (0,00-7,44) n=32

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.

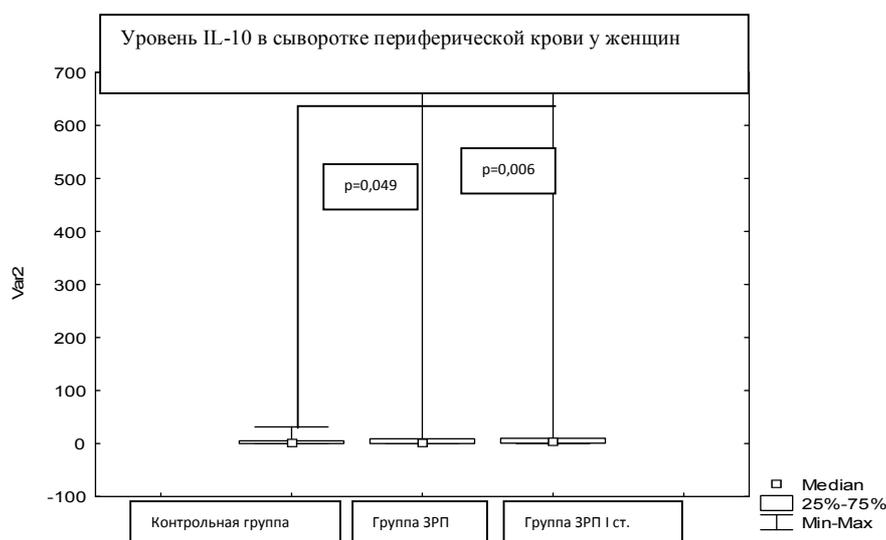


Рис. 5.2.1. Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин контрольной группы и группы с ЗРП и ЗРП I степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p – коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median □25%-75% ▮Min-Max).

Нами были изучены особенности внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови у беременных женщин контрольной группы и групп с ЗРП в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A.

У беременных контрольной группы с генотипом (-1082)G/A или (-1082)A/A гена *IL-10* по сравнению с показателями женщин, имеющих генотип (-1082)G/G гена *IL-10*, было выявлено снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови ($p=0,029$). У женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* в группах с ЗРП, ЗРП I и II-III степени, по сравнению с контрольной группой, статистически значимой разницы во внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови выявлено не было ($p>0,05$). У женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* отмечалась более низкая внутриклеточная продукция IL10 моноцитами периферической крови в группе с ЗРП II-III степени по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,026$), (рисунок 5.2.2., рисунок 5.2.3. таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2

Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Моноциты IL-10(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип GG	Моноциты IL-10(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA и AG
Контрольная группа	17,71 (15,40-19,30) n=11	15,10 (12,20-16,80) n=37 p ₂ =0,029
Основная группа (ЗРП)	13,60 (12,20-15,50) n=10	13,10 (11,50-16,70) n=43
ЗРП I ст.	13,30 (12,20-15,50) n=5	14,60 (12,60-17,70) n=18
ЗРП II-III ст.	13,90 (12,80-14,50) n=5	12,30 (10,70-15,50) n=25 p ₁ =0,026

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p₂ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с генотипом *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A по сравнению с показателями женщин, имеющих генотип *IL-10* (-1082)G/G.

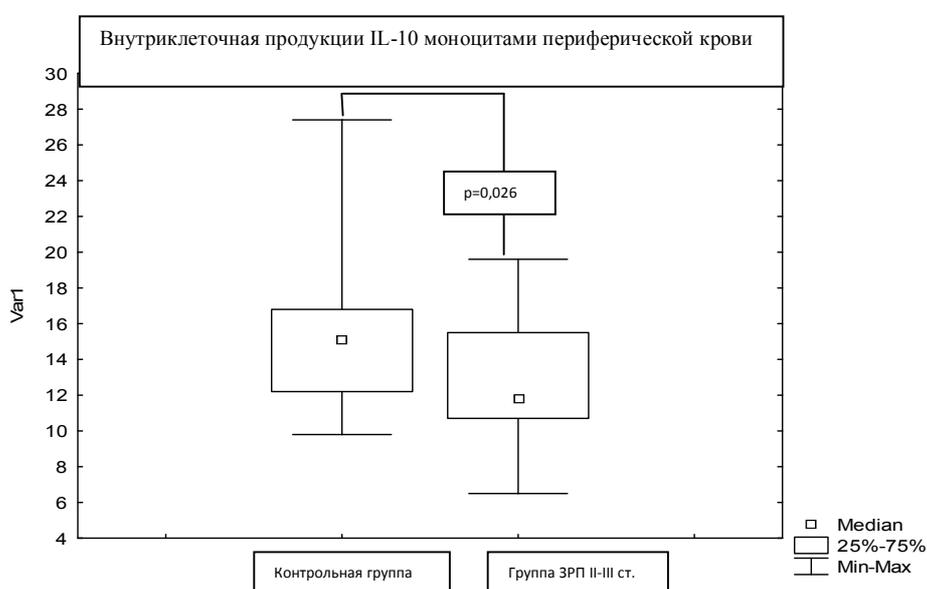


Рис.5.2.2. Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови у женщин контрольной группы и пациенток с ЗРП II-III степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p – коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median □25%-75% ▮Min-Max)



Рис.5.2.3. Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови у женщин контрольной группы с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G, гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p – коэффициент статистической значимости разности результатов. □ Median □ 25%-75% ┆ Min-Max)

При сравнении уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* в контрольной группе и группах женщин с ЗРП, ЗРП I и II-III степени статистически значимого изменения уровня выявлено не было ($p > 0,05$ во всех случаях), (таблица 5.2.3.).

У женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* в группах с ЗРП, ЗРП I и II-III степени, по сравнению с параметрами контрольной группы, отмечалось более низкое содержание IL-10 ($p = 0,007$, $p = 0,012$ и $p = 0,032$ соответственно), (рисунки 5.2.4). Показатели содержания IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов в зависимости от степени ЗРП значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (рисунок 5.2.4., таблица 5.2.3).

Таблица 5.2.3.

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип GG	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA или AG
Контрольная группа	514,90 (63,41-746,20) n=9	737,30 (360,20-789,20) n=30
Группа женщин с ЗРП	447,05 (15,16-666,70) n=14	452,90 (73,50-759,20) n=57 p ₁ = 0,007
ЗРП I ст.	562,50 (212,75-687,05) n=8	426,85 (65,04-734,50) n=30 p ₁ = 0,012
ЗРП II-III ст.	66,83 (8,37-489,60) n=6	452,90 (87,42-775,40) n=27 p ₁ = 0,032

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис. 5.2.4. Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов у женщин контрольной группы и групп с ЗРП, ЗРП I и II-III степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p-коэффициент статистической значимости разности результатов □ Median □ 25%-75% ┆ Min-Max)

Особенности внутриклеточной продукции и секреции IL-10 макрофагами децидуальной ткани последа в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A представлены в таблицах 5.2.4 и 5.2.5.

У женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* в группах с ЗРП и ЗРП I степени внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани плаценты была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,012$ и $p < 0,040$ соответственно). В группе женщин с ЗРП II-III степени, по сравнению с показателями контрольной группы, разницы выявлено не было ($p = 0,051$).

Была отмечена более низкая внутриклеточная продукция IL-10 децидуальными макрофагами у женщин в контрольной группе с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* по сравнению с женщинами контрольной группы с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* ($p = 0,006$). В зависимости от степени ЗРП у женщин основной групп с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* отличий в внутриклеточной продукции макрофагами IL-10 нами выявлено не было ($p > 0,05$), (рисунок 5.2.5., рисунок 5.2.6., таблица 5.2.5.).

Таблица 5.2.4

Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани последа в зависимости от полиморфизма экспрессии гена *IL-10* G(-1082)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	IL-10 макрофаги децидуальной ткани последа(%) Генотип GG	IL-10 макрофаги децидуальной ткани последа(%) Генотип AA и AG
Контрольная группа	23,20 (18,00-24,70) (n=7)	13,60 ^y (13,20-15,50) (n=7) $p_2=0,006$
Группа женщин с ЗРП	12,50 (9,40-15,40) (n=6) $p_1=0,012$	10,90 (8,60-18,30) (n=19)
ЗРП I ст.	11,80 (8,00-13,20) (n=3) $p_1=0,040$	18,60 (7,70-20,30) (n=3)
ЗРП II-III ст.	15,40 (9,40-17,10) (n=3)	10,75 (9,10-14,65) (n=16)

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p_2 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с генотипом *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A по сравнению с показателями женщин, имеющих генотип *IL-10* (-1082)G/G.



Рис. 5.2.5. Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани последа женщин контрольной группы и групп с ЗРП и ЗРП I степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p -коэффициент статистической значимости разности результатов □ Median ▭ 25%-75% ┆ Min-Max).



Рис. 5.2.6. Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной ткани последа женщин контрольной группы с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G и гомозиготным или гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p-коэффициент статистической значимости разности результатов □Median □25%-75% ┆Min-Max).

Изменений в уровне IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты у женщин с ЗРП, ЗРП I и II-III степени с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* по сравнению с показателями контрольной группы выявлено не было ($p > 0,05$, во всех случаях).

При сравнении уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A показало, что у женщин группы с ЗРП и контрольной группы с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* уровень IL-10 в децидуальной ткани плаценты был ниже ($p = 0,048$), (рисунок 5.2.7., таблица 5.2.5.)

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты в зависимости от полиморфизма *IL-10* G(-1082)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах макрофагов децидуальной ткани плаценты (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Ngom(GG)	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах макрофагов децидуальной ткани плаценты (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Pgom и Pgt (AA и AG)
Контрольная группа	0,49 (0,00-3,96) n=7	4,41 (0,00-86,39) n=7
Группа женщин с ЗРП	6,13 (3,60-24,42) n=7	1,36 (0,00-3,85) n=14 p ₁ =0,048
ЗРП I ст.	8,52 (3,76-30,94) n=4	1,08 (0,87-60,83) n=5
ЗРП II-III ст.	6,13 (1,67-24,42) n=3	1,65 (0,00-1,95) n=9

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис. 5.2.7. Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты у женщин контрольной группы и группы с ЗРП с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* (p-коэффициент статистической значимости разности результатов □Median ▭25%-75% ┌ Min-Max).

Таким образом, проведенное нами исследование выявило изменения в продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки плаценты в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A у беременных женщин с ЗРП.

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови был статистически значимо выше в подгруппе пациенток с ЗРП и ЗРП I степени по сравнению с таковым у женщин контрольной группы с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082,)A гена *IL-10*. Также нами была отмечена более низкая внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами в группе женщин с ЗРП II-III степени у женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10*. У беременных контрольной группы с генотипом *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A по сравнению с показателями женщин, имеющих генотип *IL-10* (-1082)G/G было выявлено снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами. В группах пациенток с ЗРП, ЗРП I и II-III степени, по сравнению с показателями женщин контрольной группы, был отмечен более низкий уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов у женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10*. У женщин с ЗРП и ЗРП I степени, по сравнению с таковыми в группе контроля, с гомозиготным генотипом по аллелю (-1082)G гена *IL-10* по сравнению с группой контроля выявлено статистически значимое понижение внутриклеточной продукции IL-10. У беременных контрольной группы с генотипом *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A по сравнению с показателями женщин, имеющих генотип *IL-10* (-1082)G/G, было выявлено снижение внутриклеточной продукции IL-10 децидуальными макрофагами. Отмечен более низкий уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани плаценты у женщин группы ЗРП с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-1082)A гена *IL-10* по сравнению с контрольной группой.

5.3. Взаимосвязь полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A и функции моноцитов и макрофагов у женщин с ЗРП

Особенности продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A представлены в таблицах 5.3.1-5.3.5. У женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10* в группах пациенток с ЗРП и ЗРП I степени по сравнению с показателями контрольной группы уровень IL-10 в венозной крови был выше ($p=0,005$ и $p=0,000$ соответственно), (таблица 5.3.1; рисунок 5.3.1). В группе женщин с ЗРП II-III степени, по сравнению с показателями группы женщин с ЗРП I степени, отмечалось более низкое содержание IL-10 в сыворотке крови ($p=0,006$) (рисунок 5.3.1). В группе женщин с ЗРП I степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* по сравнению с показателями женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C было выявлено снижение уровня IL-10 в сыворотке крови ($p=0,046$) (рисунок 5.3.2). В группах женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена IL-10 статистически значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$), таблица 5.3.1.

Таблица 5.3.1

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип CC	Сывороточный уровень IL-10 (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA и AC
Контрольная группа	0,00 (0,00-2,46) n=34	1,59 (0,00-7,46) n=16
Группа женщин с ЗРП	3,15 (0,00-9,40) n=52 p ₁ =0,005	1,83 (0,00-7,25) n=31
ЗРП I ст.	6,11 (1,40-10,30) n=25 p ₁ =0,000	0,96 (0,00-6,04) n=18 p ₂ =0,046
ЗРП II-III ст.	0,06 (0,00-8,04) n=27 p ₃ =0,006	2,39 (0,00-7,25) n=13

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p₂ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с генотипом *IL-10* (-592)C/A или *IL-10* (-592)A/A по сравнению с показателями женщин, имеющих генотип *IL-10* (-592)G/G; p₃ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с группой с ЗРП I степени.

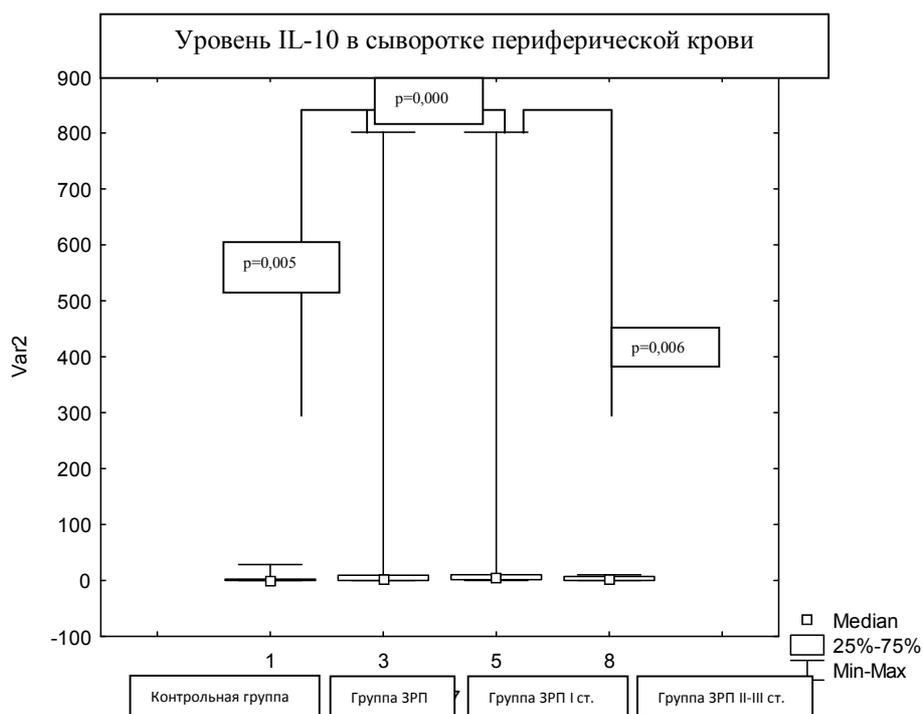


Рисунок 5.3.1. Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин контрольной группы и ЗРП, ЗРП I и II-III степени с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)С гена *IL-10* (p-коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median □25%-75% ⊥Min-Max).



Рисунок 5.3.2. Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин группы с ЗРП I степени с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)С и гомозиготным или гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)А гена *IL-10* (p-коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median □25%-75% ⊥Min-Max).

Анализ внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A показал, что у женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10* в группе ЗРП, по сравнению с показателями контрольной группы, практически не отличался ($p>0,05$).

Снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами в периферической крови было отмечено в группах женщин с ЗРП, ЗРП I, II-III степени и гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,003$, $p=0,030$ и $p=0,006$ соответственно) (таблица 5.3.2; рисунок 5.3.3).

Таблица 5.3.2

Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Моноциты IL-10+(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип CC	Моноциты IL-10+(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA и AC
Контрольная группа	14,30 (12,10-16,20) n=22	17,35 (15,40-23,60) n=14
Группа женщин с ЗРП	13,10 (11,50-16,30) n=35	13,90 (10,70-16,80) n=19 p=0,003
ЗРП I ст.	13,10 (11,50-17,80) n=15	15,10 (12,60-15,80) n=9 p=0,030
ЗРП II-III ст.	12,85 (11,60-15,35) n=20	12,70 (10,09-16,80) n=10 p=0,006

Примечание: p_1 - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис. 5.3.3. Внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами женщин контрольной группы и ЗРП, ЗРП I и II-III степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* (p – коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median ▭25%-75% ┆Min-Max).

При сравнении уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов у женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10* в группах с ЗРП, ЗРП II-III степени и по сравнению с показателями контрольной группы наблюдалось более низкое содержание IL-10 ($p=0,012$ и $p=0,037$ соответственно)(таблица 5.3.3; рисунок 5.3.4). Однако в группе женщин с ЗРП I степени, по сравнению с показателями контрольной группы, понижение уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов выявлено не было ($p>0,05$). В зависимости от степени ЗРП между группами, различия в содержании IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5.3.3).

У женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* в группах с ЗРП и группой контроля статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5.3.4).

Таблица 5.3.4

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах моноцитов периферической крови в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах моноцитов (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип CC	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах моноцитов (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA или AC
Контрольная группа	768,55 (242,40-801,70) n=26	688,10 (438,00-736,30) n=13
Группа женщин с ЗРП	484,20 (70,62-770,30) n=46 p ₁ =0,012	369,20 (54,48-666,70) n=26
ЗРП I ст.	486,90 (54,29-779,75) n=24	373,10 (64,21-666,70) n=15
ЗРП II-III ст.	471,95 (87,42-765,40) n=22 p ₁ =0,037	298,10 (15,16-759,20) n=11

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой.



Рис. 5.3.4. Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови у женщин контрольной группы и группы с ЗРП и ЗРП II-III степени с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10* (p-коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median ▭25%-75% ┆Min-Max).

Особенности внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами децидуальной ткани последа в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A представлены в таблицах 5.3.4 и 5.3.5.

Внутриклеточная продукция IL-10 децидуальными макрофагами при делении групп в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A показало, что у женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10* в группах с ЗРП и с ЗРП II-III степени была статистически значимо ниже, чем у пациенток контрольной группы ($p=0,012$ и $p=0,005$ соответственно), (таблица 5.3.4; рисунок 5.3.5). В группе женщин с ЗРП I степени значимых различий в продукции IL-10 децидуальными макрофагами выявлено не было ($p>0,05$). У группы женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с показателями группы женщин с ЗРП I степени отмечалось снижение уровня IL-10+ в макрофагах децидуальной оболочки плаценты ($p=0,044$), (таблица 5.3.4; рисунок 5.3.5).

Снижение внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами децидуальной ткани последа отмечалось у женщин с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* в группе пациенток с ЗРП I степени по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p=0,034$), (таблица 5.3.4; рисунок 5.3.6). В зависимости от степени ЗРП значимых отличий по внутриклеточной продукции макрофагами IL-10 получено не было ($p>0,05$) (таблица 5.3.4).

Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами в децидуальной ткани последа в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин (число наблюдений)	Макрофаги IL-10+(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип CC	Макрофаги IL-10+(%) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA или AC
Контрольная группа	15,45 (13,60-23,60) n=10	17,25 (15,05-20,55) n=4
Группа женщин с ЗРП	10,95 (9,60-16,85) n=16 p ₁ =0,012	11,40 (8,60-15,40) n=9
ЗРП I ст.	18,60 (11,80-20,30) n=3	8,00 (7,70-13,20) n=3 p ₁ =0,034
ЗРП II-III ст.	10,60 (9,60-13,90) n=13 p ₁ =0,005 p ₂ =0,044	13,40 (9,40-17,10) n=6

Примечание: p₁ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП по сравнению с контрольной группой; p₂ - уровень статистической значимости различий в группах женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с группой с ЗРП I степени.

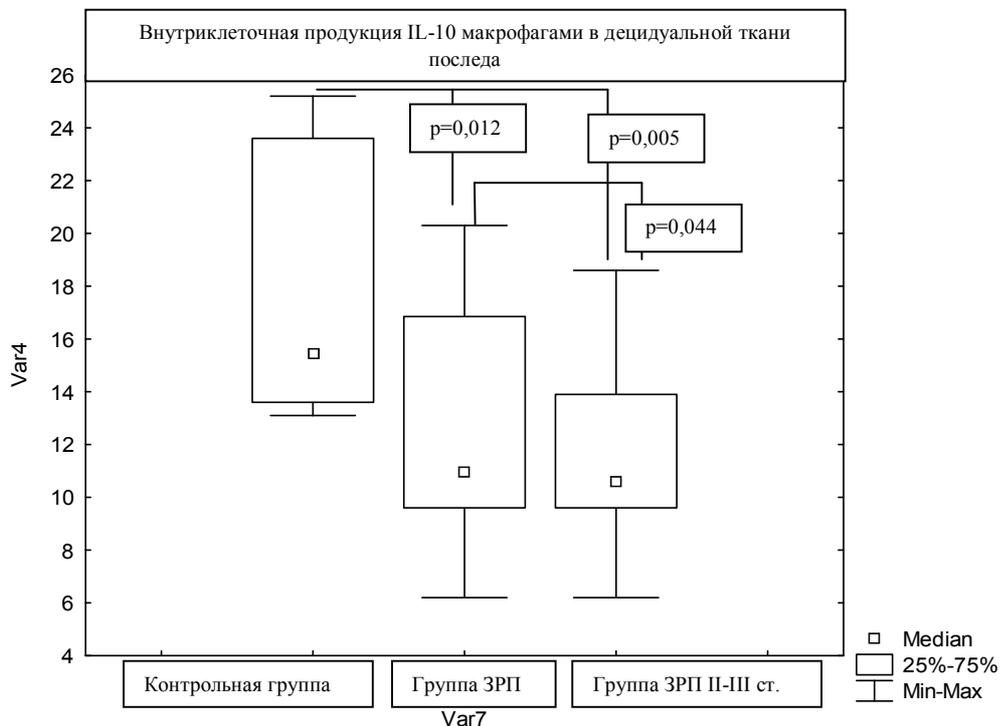


Рис. 5.3.5. Внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами в децидуальной ткани последа у женщин контрольной группы и группы с ЗРП и подгруппы с ЗРП II-III степени с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10* (p - коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median ▭25%-75% ┌─┴─┐Min-Max).



Рис. 5.3.6. Внутриклеточная продукция IL-10 децидуальными макрофагами у женщин контрольной группы и с ЗРП I степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* (p -коэффициент статистической значимости разности результатов. □Median ▭25%-75% ┆Min-Max).

Сравнение уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур децидуальных макрофагов при делении групп в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A показало, что у женщин группы с ЗРП и контрольной группы с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C и гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* уровень данного интерлейкина не изменялся ($p > 0,05$) (таблица 5.3.7).

Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культур макрофагов децидуальной ткани последа в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у женщин и степени ЗРП

Группы женщин	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах децидуальных макрофагов (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип CC	Уровень IL-10 в супернатантах 24-часовых культурах децидуальных макрофагов (пг/мл) Me (Q _{25%} -Q _{75%}) Генотип AA и AC
Контрольная группа	0,49 (0,00-4,41) n=9	2,93 (1,65-18,27) n=5
Группа женщин с ЗРП	1,93 (0,87-16,19) n=14	3,60 (0,00-13,12) n=7
ЗРП I ст.	24,91 (0,87-60,83) n=6	3,92 (3,60-13,12) n=3
ЗРП II-III ст.	1,93 (0,88-4,99) n=8	0,84 (0,00-13,05) n=4

Таким образом, проведенное нами исследование выявило изменения в продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической крови и макрофагами децидуальной оболочки последа в зависимости от полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A у беременных с ЗРП.

Уровень IL-10 в сыворотке периферической крови был выше в группе пациенток с ЗРП и ЗРП I степени, чем в контрольной группе у женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C гена *IL-10*, и ниже в группе женщин с ЗРП II-III степени, по сравнению с группой пациенток с ЗРП I степени. Выявлено более низкое содержание IL-10 в сыворотке периферической крови в группе женщин с ЗРП I степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10* по сравнению с таковым в группе женщин с ЗРП I степени и гомозиготным генотипом по аллелю (-592)C. Нами отмечена более низкая внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами в группах пациенток с ЗРП, ЗРП I и II-III степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)A гена *IL-10*, по сравнению с показателями контрольной группы. У женщин с ЗРП и ЗРП II-III

степени, по сравнению с контрольной группой, отмечено снижение уровня IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов у женщин с гомозиготным генотипом по аллелю (-592)С гена *IL-10*. Отмечена более низкая внутриклеточная продукция IL-10 у пациенток с ЗРП и ЗРП II-III степени и гомозиготным генотипом по аллелю (-592)С, по сравнению с таковыми показателями в группе контроля. У женщин с ЗРП I степени по сравнению с группой контроля с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю (-592)А гена *IL-10* выявлена более низкая внутриклеточная продукция IL-10.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Задержка роста плода (ЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, является актуальной проблемой современного акушерства [56, 76, 84, 200, 235]. Частота распространения этого синдрома, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 22% среди доношенных новорожденных, от 18 до 24% - у недоношенных детей [2, 7, 13, 21, 57, 69, 77, 152, 202, 211 238].

В современных условиях наиболее актуальным считается раннее прогнозирование ЗРП на основании формирования групп беременных женщин высокого риска, с целью углубленного контроля за течением беременности и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий [37, 45, 80, 122, 251].

В условиях акушерской клиники ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (директор - д.м.н. профессор А.И. Малышкина) были обследованы 209 женщин в сроке беременности 26-39 недель. Основную группу составили 108 женщин, беременность которых осложнилась ЗРП, которые в зависимости от степени ЗРП были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа - 54 беременные с отставанием фетометрических показателей плода по данным УЗИ от нормативных значений для данного срока беременности на 2 недели (ЗРП I степени) и II подгруппа - 54 пациентки с отставанием фетометрических показателей на 3-4 недели и более (ЗРП II-III степени). Группа женщин с ЗРП по результатам родов была разделена на две подгруппы: женщин, родивших детей с ЗРП (n=74), и женщин, родивших детей без ЗРП (n=34). Контрольную группу составили 101 беременная женщина без признаков ЗРП на момент обследования.

Взятые под наблюдение пациентки являлись жительницами Ивановской, Владимирской и Костромской областей (Центральный федеральный округ) и были русскими по этнической принадлежности.

Отбор пациенток производился в соответствии с целью исследования, были исключены пациентки с тяжелой формой преэклампсии, тяжелой экстрагенитальной патологией, многоплодной беременностью, пороками развития плода.

Возраст беременных женщин, вошедших в исследование, колебался в пределах от 18 до 41 года и был сопоставим по группам. Статистически значимых различий в социальном и семейном положении обследованных женщин выявлено не было. Однако женщины, родившие детей с ЗРП, были чаще одиночками по сравнению с группой контроля $OR=1,74$ (95% ДИ 1,24-2,44). Таким образом, одинокие женщины являются социально не защищенными, что может сказываться на уровне дохода и приводить к снижению качества жизни [38, 240].

Беременные женщины родившие детей с ЗРП, по сравнению с женщинами группы контроля, чаще имели такую вредную привычку как табакокурение (48,6% против 20,8%; $OR - 1,91$; 95% ДИ 1,41-2,72, $p=0,000$). Никотиновая зависимость относится к ранее установленным факторам риска развития ЗРП. Частота табакокурения за последнее десятилетие возросла, особенно среди беременных женщин [73]. По данным В.Е. Радзинского (2009) 52–55% беременных являются курящими, а 20–25 % из них курят на протяжении всей беременности [101]. Табакокурение приводит к многочисленным изменениям в организме беременной женщины (повышению АД, гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции в плазменном звене гемостаза и к появлению маркеров активации внутрисосудистого свертывания крови), что в дальнейшем приводит к нарушению плацентарного кровообращения, хронической гипоксии плода и развитию ЗРП [6, 43, 115, 134, 234, 239]. По данным ряда авторов табакокурение повышает перинатальную смертность на 27%, установлена прямая зависимость данного показателя от количества выкуренных сигарет. У беременных, выкуривавших в день меньше пачки сигарет, перинатальная

смертность повышалась на 20%, а у выкуривавших больше пачки – на 35 % [115].

Анализ структуры перенесенных заболеваний обследованных женщин показал, что у женщин, родивших детей с ЗРП, по сравнению с контрольной группой чаще встречалась экстрагенитальная патология: заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, щитовидной железы, перенесенные экстрагенитальные операции.

Согласно данным литературы, перенесенные соматические заболевания ухудшают течение и прогноз беременности [2, 14, 16].

Вегетативная дисфункция, по данным нашего исследования, повышала риск рождения детей с ЗРП ($OR=1,86$, 95% ДИ 1,34-2,59). Следует отметить, что в настоящее время вегетативная дисфункция представляет собой динамически изменяющуюся симптоматику, которая кроме ослабления компенсаторных адаптационных механизмов приводит к трансформации функциональной дисфункции в органический дефект, за счет дисфункции адаптивного тонуса висцеральной нервной системы. Изменение баланса в вегетативном регулировании может стать причиной нарушения гестации и/или маркером ее неблагополучия [11, 12].

По нашим данным, заболевания дыхательной системы повышали риск развития ЗРП при рождении $OR=1,51$ (95% ДИ 1,03-2,20). Так при хроническом бактериально-вирусном поражении верхних дыхательных отделов у беременных возможно трансплацентарное инфицирование плаценты, околоплодных оболочек и плода [82, 83, 96]. Действие инфекционного агента при беременности может привести к развитию патологической системной воспалительной реакции, сосудисто-эндотелиальной дисфункции и осложненному течению беременности, в том числе угрозе прерывания беременности, развитию плацентарной недостаточности, ЗРП и преэклампсии [34,193].

Среди заболеваний мочевыделительной системы у обследованных женщин наиболее часто встречался хронический пиелонефрит, что повышало риск развития ЗРП. У женщин, родивших детей с ЗРП, ОР=2,04, 95% ДИ 1,48-2,79. Полученные нами данные сопоставимы с данными литературы, где указана значимость пиелонефритов в развитии плацентарной недостаточности и ЗРП [86, 106, 120]. Очаг хронической инфекции при пиелонефрите активирует каскад иммунологических реакций на клеточном и тканевом уровнях в системе мать-плацента-плод [89]. Под действием инфекционного агента и уремических токсинов развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся выбросом большого количества цитокинов и белков острой фазы, которые оказывали повреждающее воздействие на эндотелий сосудов и способствовали осложненному течению беременности [40, 238].

Среди факторов риска нами отмечены заболевания щитовидной железы у беременных женщин, родивших детей с ЗРП (ОР=2,00, 95% ДИ 1,39-2,87). Нормальное течение беременности связано с балансом взаимодействия плаценты и щитовидной железы, который регулирует течение беременности, а также развитие гипофизарно-тиреоидной системы будущего ребенка [102]. Существуют данные о влиянии субклинических форм патологии щитовидной железы у беременных, которые негативно отражаются на состоянии плода [26]. Отклонения в уровне релизинг-гормонов напрямую отражаются на состоянии плацентарного комплекса и продукции α ФП в материнском организме, что впоследствии приводит к формированию плацентарной недостаточности [19, 63].

При сравнении ретроспективных данных акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что значимыми факторами риска в реализации ЗРП были вульвовагиниты женщин, родивших детей с ЗРП (ОР=1,46, 95% ДИ 1,02-2,07). Согласно данным литературы, вагинальная инфекция при беременности вызывает ЗРП в 40% случаев, что ассоциируется

с развитием хориоамнионита, инфицированием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием, развитием послеродовых гнойно-воспалительных осложнений [35]. Изменения микрофлоры влагалища в 40–60% беременностей вызывает воспаление шейки матки и плодных оболочек, с последующим увеличением риска заноса инфекции в околоплодные воды [98]. Инфекционные повреждения плацентарного комплекса подтверждаются данными литературы - при гистологических исследованиях последов часто выявляется базальный децидуит, мембранит, интервиллузит, что характерно для всех антенатальных инфекций и приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности и ЗРП [3, 16, 105]. Согласно данным Казанцевой Е. В. (2017 г.), инфекционный агент можно рассматривать как причину развития ЗРП [33]. По данным авторов, микроорганизмы участвуют в обеспечении многих жизненно важных функций, в том числе в метаболизме гормонов, вызывая их деконъюгацию, ароматизацию, эимеризацию, восстановление кето- и гидроксигрупп, что необходимо для нормального роста плода [195, 237]. Известно, что микрофлора влагалища обладает эстрогензависимой способностью, нарушение менструального цикла также может быть фактором риска вагинальной инфекции [10, 233].

Согласно результатам нашего исследования, риск развития плацентарной недостаточности и ЗРП повышался у беременных женщин, родивших детей с ЗРП (ОР=2,06, 95% ДИ 1,47-2,29), у которых выявлялась миома матки в анамнезе. По литературным данным, миома матки является одной из причин формирования плацентарной недостаточности и развития ЗРП. основополагающим механизмом развития плацентарной недостаточности у женщин с миомой матки является нарушение гемодинамики в фетоплацентарном комплексе за счет нарушения процессов плацентации [1, 157].

По данным нашего исследования, у женщин, родивших детей с ЗРП, реализации ЗРП способствовали: аборты, предшествующие данной

беременности (OR=1,75, 95% ДИ 1,22-2,52), привычное невынашивание ранних сроков (OR=1,80, 95% ДИ 1,25-2,59). Неоднократные выскабливания полости матки способствуют формированию хронического эндометрита, что приводит к нарушению васкуляризации эндометрия, нарушению адгезии зиготы и инвазии трофобласта, недостаточности децидуальной ткани и развитию ЗРП при последующих беременностях [80].

Наличие ЗРП у предыдущих детей повышало вероятность развития ЗРП при данной беременности у женщин, родивших детей с ЗРП (OR=1,86, 95% ДИ 1,30-2,67). Согласно данным М.Г. Николаевой (2013), повторное развитие ЗРП при последующих беременностях составило 52,5%. Согласно данным ее исследования, факторами, приводящими к повторным случаям формирования ЗРП являлись: привычное невынашивание, наличие миомы матки и ожирение [68].

Среди осложнений беременности у женщин, родивших детей с ЗРП, наиболее значимыми факторами риска являлись: угроза прерывания беременности (OR=1,91, 95% ДИ 1,33-2,74), гестационная артериальная гипертензия (OR=2,24, 95% ДИ 1,66-3,01), плацентарные нарушения (OR=8,77, 95% ДИ 5,26-14,63). По данным литературы, угроза прерывания беременности способствует нарушению взаимодействия инвазивного цитотрофобласта и материнских факторов, приводящих к неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий, нарушению кровоснабжения плаценты, формированию плацентарной недостаточности и ЗРП во втором триместре беременности [18, 74, 85, 103]. По данным литературы, особое место среди предрасполагающих факторов развития плацентарной недостаточности и ЗРП, занимают сердечно-сосудистые заболевания [59, 203]. Известно, что при беременности в сердечно-сосудистой системе матери происходят значительные изменения, носящие адаптивный характер [88]. При гипертонической болезни снижается сердечный выброс и объем плазмы, при этом сосудистое сопротивление

возрастает, что обуславливает нарушение перфузии плаценты и приводит к формированию плацентарной недостаточности и развитию ЗРП [20, 24, 52, 64, 65]. При любом виде артериальной гипертензии наблюдаются такие осложнения беременности и родов, как невынашивание, плацентарная недостаточность, ЗРП, ПОНРП [20, 64]. Считается, что основным патогенетическим механизмом формирования плацентарной недостаточности при гипертензивных расстройствах служат нарушение инвазии трофобласта, наличие дефектов гестационной перестройки спиральных артерий, вследствие чего происходит ухудшение плацентарной перфузии, появление эндотелиальной дисфункции [248], приводит к нарушению ранних этапов становления функциональной системы мать-плацента-плод и формированию ЗРП [216].

При анализе исходов беременности у обследованных женщин, родивших детей с ЗРП, выявлено, что у большинства пациенток беременность завершилась индуцированными преждевременными оперативными родами. По нашим данным ЗРП повышала риск преждевременных родов (ОР=2,09, 95% ДИ 1,72-2,55) и риск экстренного оперативного родоразрешения (ОР=2,10, 95% ДИ 1,70-2,58). Показаниями к экстренному оперативному родоразрешению служили: декомпенсация плацентарной недостаточности (ОР=2,09, 95% ДИ 1,75-2,49), дистресс плода (ОР=2,03, 95% ДИ 1,76-2,34) и ПОНРП (ОР=1,99, 95% ДИ 1,74-2,28). Полученные нами данные согласуются с данными литературы [41, 69 100].

Дети с ЗРП чаще рождались недоношенными в состоянии умеренной и тяжелой асфиксии (ОР=2,60, 95% ДИ 1,98-3,42 и ОР=2,53, 95% ДИ 2,10-3,05, соответственно), нуждающиеся в интенсивной терапии в условиях отделения реанимации новорожденных (ОР=2,91, 95% ДИ 12,34-3,61). При этом ЗРП повышало риск рождения недоношенных детей, особенно в подгруппе с ЗРП II-III степени, как по сравнению с группой контроля, так и с подгруппой с ЗРП I степени (ОР=5,39, 95% ДИ 3,75-8,15 и ОР=2,75, 95% ДИ 1,85-4,08).

Неблагоприятное влияние ЗРП при беременности на течение неонатального периода подтверждается как литературными данными, [87, 100, 213] так и данными нашего исследования. У детей, рожденных с ЗРП, чаще встречалась такая патология, как перинатальное поражение ЦНС гипоксического и геморрагического характера (ОР=6,65, 95% ДИ 4,13-10,71 и ОР=3,21, 95% ДИ 2,45-4,21, соответственно), внутриутробная пневмония (ОР=2,88, 95% ДИ 2,26-3,66), респираторный дистресс-синдром (ОР=2,71, 95% ДИ 2,14-3,44), открытые фетальные коммуникации (ОР=2,39, 95% ДИ 1,83-3,12) и неонатальная желтуха (ОР=1,51, 95% ДИ 1,08-2,12). Полученные нами результаты подтверждаются данными литературы [23, 87, 100, 192, 213]. Более тяжелое внутриутробное состояние у детей и более ранний срок родоразрешения обуславливают высокую частоту осложнений неонатального периода, что было отмечено у детей, рожденных с ЗРП.

В связи с этим, у большинства беременных женщин с ЗРП выявлялись различные факторы риска, которые определяли вероятность индуцированных преждевременных родов и рождения детей с отставанием антрометрических показателей от должествующей нормы. Сочетание патологии даже легкой степени приводили к осложненному течению беременности. Наиболее значимыми факторами риска развития ЗРП при рождении являются курение (ОР=1,91), наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит (ОР=2,04), заболеваний щитовидной железы (ОР=2,00), операции на органах брюшной полости (ОР=1,95), два и более экстрагенитальных заболеваний (ОР=1,89), вегетативная дисфункция по гипертоническому (ОР=1,86) и гипотоническому типам (ОР=1,53), заболевания дыхательной системы (ОР=1,51)), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки (ОР=2,06), ЗРП у предыдущих детей (ОР=1,86), привычное невынашивание ранних сроков (ОР=1,80), медицинские аборт, предшествующие данной беременности (ОР=1,75), вульвовагиниты (ОР=1,46)).

Дети, у которых при рождении сохранялись признаки ЗРП, чаще рождались от одиноких (ОР=1,74) женщин с никотиновой зависимостью (ОР=1,91), имеющих сопутствующую экстагенитальную патологию в виде вегетативной дисфункции (ОР=1,86) по гипертоническому (ОР=1,86) и гипотоническому (ОР=1,53) типам, заболевания дыхательной (ОР=1,51) и мочевыделительной (ОР=2,04) систем, щитовидной железы (ОР=2,00), операции на органах брюшной полости в анамнезе (ОР=1,95); отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки (ОР=2,06), медицинские аборт, предшествующие данной беременности (ОР=1,75), привычное невынашивание ранних сроков (ОР=1,80), ЗРП у предыдущих детей (ОР=1,86), вульвовагиниты (ОР=1,46)).

Полученные данные о характере течения беременности позволяют сделать вывод, что у женщин, родивших детей с ЗРП, осложненное течение беременности было выявлено в 100% случаев: беременность чаще осложняется плацентарными нарушениями (ОР=8,77), маловодием (ОР=2,92), угрозой прерывания в I-ом (ОР=1,52) и во II-ом триместрах (ОР=2,08), гестационной артериальной гипертензией (ОР=2,24), солевым диатезом (ОР=1,80), преждевременными родами (ОР=2,09). Беременность заканчивалась экстренным кесаревым сечением (ОР=2,10) по поводу декомпенсированной плацентарной недостаточности (ОР=2,09), дистресса плода (ОР=2,03) и ПОНРП (ОР=1,99).

Новорожденные с ЗРП отличаются от новорожденных контрольной группы более тяжелым течением раннего неонатального периода: за счет большей частоты рождения в состоянии умеренной (ОР=2,60) и тяжелой асфиксии (ОР=2,53), перинатального поражения ЦНС гипоксического (ОР=6,65) и геморрагического (ОР=3,21) генеза, внутриутробной пневмонии (ОР=2,88), респираторного дистресс-синдрома (ОР=2,71), открытых фетальных коммуникаций (ОР=2,39), неонатальной желтухи (ОР=1,51).

Учитывая тот факт, что причиной развития ЗРП является множество факторов как экзогенной, так и эндогенной природы [36, 56, 71, 80, 112, 154, 167], необходимо обращать больше внимания на исследование молекулярных основ данного патологического состояния при беременности.

К одному из эндогенных механизмов развития плацентарной недостаточности и ЗРП можно отнести нарушения в работе иммунной системы беременной [30, 85]. В процессе развития беременности между материнским и плодовым организмами формируются сложные иммунологические взаимоотношения, основанные на принципе прямой и обратной связи, что обеспечивает правильное, гармоничное развитие плода и препятствует отторжению плода [29]. При нарушении иммунологического баланса возникают такие осложнения беременности, как «синдром потери плода», преэклампсия, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, HELLP – синдром [47, 50]. Основную роль в развитии беременности и поддержании иммунного баланса отводят медиаторам межклеточного взаимодействия - цитокинам [144, 250]. Известен широкий спектр цитокинов, обеспечивающих сохранение и развитие плода, а также участвующих в регуляции всех этапов беременности, в том числе они отвечают за имплантацию бластоцисты, рост плаценты и плода, продукцию плацентарных гормонов, апоптоз клеток, созревание шейки матки и механизм родового процесса [39]. Наибольший интерес представляет изучение продукции и секреции особого регуляторного цитокина - IL-10, обладающего как иммуностимулирующей, так и иммуносупрессорной активностью [184]. IL-10 ограничивает выработку провоспалительных цитокинов путем ограничения Th1 и стимуляции Th2 и В-лимфоцитов и, таким образом, подавляет воспалительные реакции [174, 228]. IL-10 ранее широко изучен при инфекционных и воспалительных процессах благодаря его иммуносупрессивным возможностям в ответ на множество воспалительных явлений. Интерликин-10 работает аутокринным

и паракринным способом в ответ на воспалительную реакцию иммунной системы, чтобы задерживать чрезмерную активацию провоспалительных сигналов [245]. При беременности сывороточный IL-10 заметно повышается у женщин на ранних сроках беременности и остаётся повышенным перед родами. Раннее непосредственная связь IL-10 и развития ЗРП была показана в эксперименте *in vivo* на "мышинной модели" Rijhsinghani A.G. с соавторами в 1997 г.: при введении анти-IL-10 моноклональных антител, формировалась плацентарная недостаточность и ЗРП [181].

С целью изучения влияния IL-10 на развитие плацентарной недостаточности и ЗРП нами была изучена внутриклеточная продукция и секреция данного цитокина моноцитами и макрофагами децидуальной ткани. Нами выявлено статистически значимое снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами в группе ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени ($p=0,027$ и $p=0,016$ соответственно), уровня секреции IL-10 в супернатантах 24-часовых культур моноцитов во всех группах с ЗРП ($p=0,003$, $p=0,018$ и $0,029$ соответственно) и также снижения внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами в децидуальной ткани плаценты в группе женщин с ЗРП за счет подгруппы женщин с ЗРП II-III степени ($p=0,001$ и $p=0,001$ соответственно). Значимость данных изменений в патогенезе развития ЗРП подтверждают аналогичные изменения в группе женщин, родивших детей с внутриутробной задержкой роста.

Нами так же было выявлено повышение уровня IL-10 в сыворотке периферической крови беременных женщин с ЗРП и ЗРП I степени по сравнению с показателями беременных женщин контрольной группы ($p=0,026$ и $p=0,001$ соответственно). Однако следует отметить, что аналогичные изменения были выявлены только в группе женщин, у которых при беременности диагностировали ЗРП, а при рождении данный диагноз не подтвердился. Было отмечено снижение сывороточного содержания IL-10 в подгруппе беременных женщин с ЗРП II-III степени по сравнению с

беременными женщинами подгруппы. Увеличение уровня IL-10 в сыворотке периферической крови беременных женщин с ЗРП, за счет подгруппы женщин с ЗРП I степени, на фоне сниженной продукции и секреции IL-10 моноцитами можно объяснить тем фактом, что IL-10 вырабатывался другими клеточными популяциями иммунной системы. А снижение уровня IL-10 в сыворотке периферической крови у женщин подгруппы с ЗРП II-III степени может быть объяснено срывом компенсаторных реакций.

Низкий уровень IL-10 у беременных женщин с плацентарной недостаточностью и ЗРП может играть одну из ключевых ролей в патогенезе данного осложнения беременности, поскольку данный цитокин является важным противовоспалительным цитокином в иммунном ответе человека. Обычно он действует как противовоспалительный плейотропный регулятор во время беременности посредством подавления воспалительных цитокинов, ингибирования экспрессии антигенов посредством экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса II, защиты от сосудистой дисфункции и воспаления, а также модуляции стресса эндоплазматической сети и аутофагия [145, 164] и также ингибирует передачу сигналов NF-κB и функцию макрофагов и дендритных клеток [242]. Учитывая низкую продукцию и секрецию IL-10, можно предположить о возможном развитии чрезмерной воспалительной реакции. Borzychowski A.M. с соавторами в 2006 г высказали мнение, что при беременности развивается воспалительная реакция [140], и Li M. и Huang S.J. в 2009г. высказали предположение, что чрезмерное воспаление может привести к неблагоприятным последствиям, таким как ЗРП, путем нарушенного цикла коагуляции, приводящего к тромбозу в спиральных артериях и развитию плацентарной недостаточности и ЗРП [197]. Подтверждает данное предположение и исследование цитокинового профиля при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и ЗРП. Работа Raghupathy R. с соавторами в 2012г. показала повышенную выработку IL-12, являющегося цитокином Th1-типа, и

снижение продукции IL-10, являющегося цитокином Th2-типа, со сдвигом баланса в сторону преобладания провоспалительных цитокинов [228].

Граница между материнской и плодовой частью последа состоит из клеток трофобласта эмбрионального происхождения, смешанных со специализированными материнскими лимфоцитами, стромальными клетками, эндотелиальными клетками, в том числе и макрофагами, которые составляют децидуальную оболочку [245]. На границе между матерью и плодом макрофаги присутствуют на всех этапах беременности и участвуют в различных процессах, включая регуляцию активности иммунных клеток, децидуализацию, инвазию плацентарных клеток, ангиогенез, роды и инволюцию матки в послеродовом периоде. Состояние активации и функции маточно-плацентарных макрофагов в значительной степени зависят от локального тканевого микроокружения [205]. Развитие и поддержание структуры плаценты и клеточной функции зависят от иммунной системы. Плацента обеспечивает иммунологическую толерантность на границе между матерью и плодом. Большинство фактов свидетельствует о том, что осложненное течение беременности может быть связано с измененной иммунной толерантностью. Изменение уровня IL-10 является начальным иммунологическим сигналом осложненного течения беременности [145, 164]. Существующие данные свидетельствуют о том, что во время беременности на различных стадиях провоспалительная и противовоспалительная цитокиновая система динамически изменяется. Первая стадия беременности, которая включает в себя имплантацию бластоцисты в матку, является преимущественно провоспалительной фазой. Происходит локальная активация медиаторов воспаления, и иммунная система матери восстанавливает повреждения, вызванные вторжением бластоцисты. Вторая фаза беременности - преимущественно противовоспалительная фаза. Перекрест цитокинов Th2 во время второй фазы беременности может быть системным или локальным. Последняя фаза беременности - это роды, которые вызывают сокращение матки и опять начинает преобладать

провоспалительная среда [231]. Согласно данным Sykes L. (2010г) IL-4, IL-10 и M-CSF способствуют преобладанию Th2 и связаны с развивающейся полноценной беременностью [244]. Кроме того, трофобластные, децидуальные и амниотические клетки, по-видимому, также вносят вклад в среду цитокинов Th2, усиливая локальное высвобождение IL-10, способствующего нормальному течению беременности [252]. Кроме того, IL-10 эффективно ингибируют воспалительную активность, связанную с Th1-клетками и макрофагами, предотвращая отторжение аллотрансплантата плода [215]. При сниженной продукции и секреции IL-10 макрофагами децидуальной ткани происходит сдвиг в продукции цитокинов, который обостряет метаболические нарушения в плацентарной ткани и утяжеляет внутриутробное состояние плода [13]. Под действием как экзогенных, так и эндогенных патологических факторов, в плаценте возникают дегенеративные изменения, в синцитиотрофобласте происходит отложение фибрина, что приводит к образованию гиповаскулярных или аваскулярных ворсин и большой области инфаркта в плаценте [139] и, следовательно, к развитию тяжелой формы плацентарной недостаточности и ЗРП.

По данным литературы, воспаление играет центральную роль в патогенезе спонтанной потери беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности и ЗРП. Отмечено увеличение уровней воспалительных цитокинов и хемокинов на системном и локальном уровнях [137, 140, 147, 219, 230]. Рядом авторов на протяжении нескольких лет проводились исследования на "мышинных моделях". Беременным самкам мышей инъекционно вводили низкодозированный липополисахарид, с целью индукции воспалительной реакции, в результате чего развивалась ЗРП и материнский синдром с характеристиками, сходными с преэклампсией, которые включали почечные гистопатологические аномалии, протеинурию, нарушение ремоделирования спиральной артерии и измененную маточно-плацентарную гемодинамику [149]. ЗРП связана с измененной морфометрией плаценты, включая уменьшение массы и толщины плаценты, а также

уменьшение площади плаценты [150]. Kevin P. Robb и соавторы в 2017 году создали аналогичную "мышиную модель" и проанализировали уровни воспалительных факторов в материнской плазме. Измерение проводили с использованием мультиплексного анализа. Введение низкодозированных липополисахаридов повышает секрецию различных медиаторов воспаления, в том числе TNF, IL-6, IL-10, MCP-1 и GM-CSF. Явления воспаления в материнском организме способствуют развитию ЗРП [178, 182]. Аналогичные изменения были выявлены в крови беременных женщин с плацентарной недостаточностью и ЗРП - воспалительные факторы были увеличены (TNF, IL-6, IL-10, MCP-1, M-CSF и GM-CSF) [149, 237].

Появляющиеся в последнее время данные подтверждают взаимосвязь между генетическими факторами риска и развитием ЗРП, однако результаты этих исследований в различных популяциях разноречивы [155, 187, 211]. Помимо этого, известна связь различных заболеваний с полиморфизмами промоторного региона гена *IL-10* G(-1082)A, T(-819)C, и C(-592)A [188, 190, 246, 262]. Известно, что полиморфные аллели гена *IL-10* (-1082)A и (-592)A являются низкофункциональными и определяют снижение продукции белковой молекулы цитокина IL-10 [187]. Нами было сделано предположение, что у женщин с ЗРП при выявлении аллелей гена *IL-10* (-1082)A или (-592)A будет отмечаться снижение продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической венозной крови и децидуальными макрофагами. В связи с этим нами было проведено исследование полиморфизмов гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A у беременных женщин, а для уточнения генетических механизмов снижения продукции и секреции IL-10 моноцитами периферической венозной крови и децидуальными макрофагами при ЗРП группы беременных женщин дополнительно поделены на подгруппы по наличию низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A или (-592)A.

Нами было выявлено, что среди беременных женщин трех областей Центрального федерального округа России (Ивановская, Костромская,

Владимирская области) есть распределение частот генотипов по полиморфизму гена *IL-10* G(-1082)A (rs1800896): гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/G встречался у 24,4%, гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)G/A выявлен у 32,8%, а гомозиготный генотип гена *IL-10* (-1082)A/A - у 42,8% обследуемых женщин. Распределение частот генотипов полиморфизма гена *IL-10* C(-592)A (rs1800872) было следующим: гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/C выявлен у 63,2%, гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/A определен у 20,4% и гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)A/A - у 16,4% обследуемых женщин. По данным литературы, частота встречаемости гомозигот гена *IL-10* (-1082)G/G в европеоидной популяции составляет 52,0-62,5%; частота гетерозиготного гена *IL-10* (-1082)G/A составляет 13,0-49,9% и 18,0-39,0% обследованных имеют гомозиготный ген *IL-10* (-1082)A/A. Согласно электронным базам данных NCBI характер распределения генотипов по полиморфизму гена *IL-10* C(-592)A в популяциях европеоидного населения характеризуется следующим соотношением: 52,0-62,5% имеют гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/C; 32,8-43,0% имеют гетерозиготный генотип гена *IL-10* (-592)C/A; 2,0-5,0% обследованных имеют гомозиготный генотип гена *IL-10* (-592)A/A [129].

При этом у обследованных женщин с ЗРП, ЗРП I и II-III степеней в 2 раза чаще выявлялся низкофункциональный аллель гена *IL-10* (-1082)A по сравнению с аллелем гена *IL-10* (-1082)G. В группе женщин с ЗРП за счет подгруппы с ЗРП II-III степени реже выявлялся аллель гена *IL-10* (-1082)G по сравнению с группой контроля ($p=0,012$ и $p=0,005$ соответственно). Аллель гена *IL-10* (-592)C во всех группах аллель встречался в 2 раза чаще, по сравнению с частотой встречаемости аллеля гена *IL-10* (-592)A. Женщины основной группы с ЗРП за счет подгруппы женщин с ЗРП II-III степени статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, являлись носителями гомозиготного генотипа гена *IL-10* (-1082)A/A, (OR=1,42, 95% ДИ 1,09-1,84 и OR=1,92, 95% ДИ 1,24-2,98 соответственно). Работы, посвященные взаимосвязи выработки IL-10 с полиморфизмом его гена при

плацентарной недостаточности и ЗРП, отсутствуют. Известны работы, посвященные изучению полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A при онкологических заболеваниях [262].

Роль *IL-10* в развитии воспаления и связанного с ним полиморфизмом играют критическую роль в превращении эпителия из предракового поражения в рак пищевода. Воспаление является необходимым звеном в поддержании и стимуляции развития рака, включая восстановление опухолевой ткани, ангиогенез и метастазирование и подавление врожденного противоопухолевого иммунного ответа [262]. Ген *IL-10* отвечает за продукцию противовоспалительного цитокина и обеспечивает баланс Th1 / Th2 Т-хелперов во время иммунного ответа [217]. Иммуносупрессивный эффект гена *IL-10* выражается в ингибировании клеточно-опосредованного иммунного ответа против раковых клеток [264]. Исследование Yang Y. с соавторами показало значительную связь между полиморфизмом гена *IL-10* G(-1082)A rs1800896 и риском развития рака пищевода [262]. Ряд других исследователей сообщили о роли полиморфизма гена *IL-10* G(-1082)A в развитии нескольких видов рака, таких как рак шейки матки, рак легкого, рак желудка, колоректальный рак и рак органов пищеварения, остеосаркома [148, 186, 188, 189, 246].

Наличие полиморфных вариантов в генах цитокинов, влияющих на их синтез и функциональную активность, может быть фактором риска осложненного течения беременности [85]. Известно, что полиморфизм гена *IL-10* G(-1082)A, промоторного участка оказывает негативное влияние на гестационный процесс в ранние сроки беременности [196]. Учитывая ассоциацию данного полиморфизма с риском невынашивания беременности, можно предположить, что нарушение процессов инвазии трофобласта, являющееся причиной прерывания беременности в ранние сроки, в случае сохранения и пролонгирования беременности может привести к развитию плацентарной недостаточности и ЗРП [201]. Согласно данным Vidyadhari M и соавторов, самопроизвольный аборт ассоциирован с полиморфизмами

промотора гена *IL-10*. Так при самопроизвольном аборте у женщин повышенная частота генотипа гена *IL-10* (-1082)A/A и аллеля гена *IL-10* (-1082)A, генотипа гена *IL-10* (-819)T/T и аллеля (-819)T, а также генотипа гена *IL-10* (-592)A/A и аллеля (-592)A. Анализ гаплотипов показал, что гаплотипы ACC, GTC, ATA и GCA у матерей были связаны с повышенным риском самопроизвольных аборт. И соответственно полиморфизмы промоторного участка гена *IL-10* могут выступать в качестве основного генетического регулятора в этиологии самопроизвольных аборт с эффектами импринтинга материнского генома[166].

Qaddourah RH с соавторами в 2014 году установили, что уровень сывороточного IL-10 был значительно снижен у женщин с привычным невынашиванием по сравнению с группой контроля и это коррелировало с генотипами rs1518111 и rs1800871 в обеих группах и с генотипом rs1800872 среди контрольных женщин [172]. Pissetti CW с соавторами показали защитную роль аллеля G полиморфизма в гене *IL-10* G(-1082)A против развития преэклампсии [226].

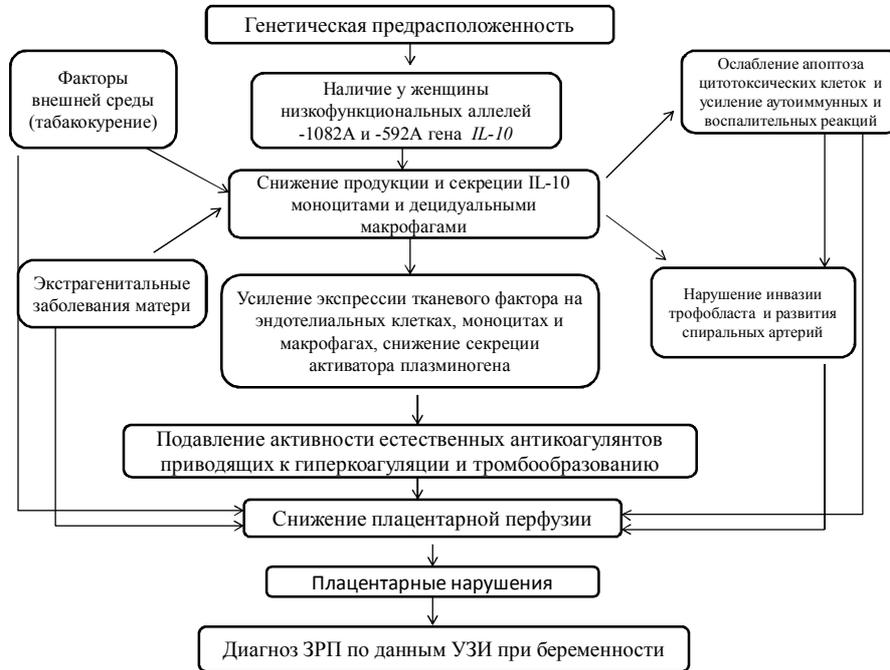
Нами была выявлена зависимость внутриклеточной продукции и секреции IL-10 от генотипа: продукция IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами снижается только при ЗРП II-III степени и наличии низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A, а секреция IL-10 моноцитами снижается независимо от степени ЗРП, но при наличии аллеля гена *IL-10* (-1082)A. Также выявлено снижение внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами в группе женщин с ЗРП независимо от степени с гомозиготным и гетерозиготным генотипом по аллелю гена *IL-10* (-592)A. Секреция IL-10 снижалась в подгруппе женщин с ЗРП II-III степени, с гомозиготным генотипом по аллелю гена *IL-10* (-592)A. Полученные нами данные о сниженной продукции и секреции IL-10 при наличии в генотипе обследуемых женщин низкофункциональных аллелей гена *IL-10* (-1082)A и (-592)A сопоставимы с данными литературы. Изучение зависимости содержания белка IL-10 от особенностей генотипа человека в гене *IL-10*

показало, что полиморфизм гена *IL-10* G(-1082)A связан с функциональной активностью данного гена: аллель *IL-10* (-1082)A отличается пониженной функциональной активностью (снижение процесса экспрессии) по сравнению с аллелем *IL-10* (-1082)G, то есть его присутствие в генотипе человека определяет пониженную функциональную активность данного гена и, как следствие, определяет пониженный уровень продукции белка IL-10 [190]. Позиция (-1082) промоторного гена *IL-10* лежит внутри ETS-подобного сайта узнавания, вследствие чего полиморфизм может влиять на транскрипционный фактор, который является негативным регулятором продукции IL-10. Аллельный вариант гена *IL-10* (-592)A также определяет уменьшение продукции белковой молекулы IL-10 [162].

Таким образом, носительство низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-1082)A является дополнительным фактором, регулирующим иммунный баланс в течение беременности при развитии ЗРП.

Суммируя полученные результаты, нами уточнены некоторые патогенетические механизмы формирования ЗРП: при генетической предрасположенности наличие у женщины низкофункциональных аллелей (-1082)A и (-592)A гена *IL-10* в комплексе с факторами внешней среды (курение) и экстрагенитальными заболеваниями приводит к снижению продукции и секреции IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами. Низкое содержание IL-10 на системном и локальном уровне оказывает следующие эффекты. На ранних сроках гестации сниженная продукция и секреция IL-10 клетками моноцитарно-макрофагального ряда приводит к ослаблению реакций апоптоза цитотоксических клеток и усилению аутоиммунных и воспалительных реакций, что приводит к нарушению инвазии трофобласта и развития спиральных артерий. Также сниженная продукция и секреция IL-10 приводит к усилению экспрессии тканевого фактора на эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах, а также снижению секреции активатора плазминогена. Подавляется активность естественных антикоагулянтов, что приводит к гиперкоагуляции и

тромбообразованию [117]. Все это приводит к нарушению формирования плаценты и ведет к снижению плацентарной перфузии и развитию дисфункции плаценты, и формированию ЗРП.



ВЫВОДЫ

1. Факторами риска рождения детей с задержкой внутриутробного роста являются курение (OR=1,91), наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит (OR=2,04), заболевания щитовидной железы (OR=2,00), операции на органах брюшной полости в анамнезе (OR=1,95), вегетативная дисфункция по гипертоническому (OR=1,86) и гипотоническому типам (OR=1,53)), отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (миома матки (OR=2,06), задержка роста плода у предыдущих детей (OR=1,86), привычное невынашивание беременности ранних сроков (OR=1,8), медицинские аборт, предшествующие данной беременности (OR=1,75)).

2. У женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, среди осложнений беременности чаще отмечены маловодие, угроза прерывания в I-ом и II-ом триместре, дисфункция плаценты, гестационная артериальная гипертензия, преждевременные роды, декомпенсированная плацентарная недостаточность, ПОНРП.

3. Новорожденные с задержкой внутриутробного роста отличаются от новорожденных контрольной группы более тяжелым течением раннего неонатального периода: наблюдается большая частота рождения в состоянии умеренной (OR=2,60) и тяжелой асфиксии (OR=2,53), перинатального поражения ЦНС гипоксического (OR=6,65) и геморрагического генеза (OR=3,21), внутриутробной пневмонии (OR=2,88), респираторного дистресс-синдрома (OR=2,71), открытых фетальных коммуникаций (OR=2,39), неонатальной желтухи (OR=1,51).

4. У пациенток с задержкой роста плода I степени, в случае рождения ребенка без задержки внутриутробного роста, отмечено максимальное сывороточное содержание IL-10 относительно показателей группы контроля и группы с задержкой роста плода II-III степени. У всех женщин с задержкой

роста плода при беременности снижена секреция IL-10 моноцитами по сравнению с показателями контрольной группы. При беременности, осложненной задержкой роста плода II-III степени, внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами ниже таковой в группе контроля.

5. У всех женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного роста, на локальном уровне внутриклеточная продукция IL-10 децидуальными макрофагами снижена по сравнению с группой контроля. Содержание IL-10 в супернатантах 24-часовых культур децидуальных макрофагов у женщин, родивших детей с задержкой внутриутробного роста, не отличается от значений контрольной группы.

6. Для беременных женщин с задержкой роста плода II-III степени в большинстве случаев характерно наличие в генотипе аллеля *IL10* (-1082)A в гомозиготном состоянии по сравнению с группой контроля.

7. У женщин с задержкой роста плода, независимо от степени тяжести, при наличии в генотипе низкофункционального аллеля *IL-10* (-1082)A снижена секреция IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами, при задержке роста плода II-III степени - дополнительно снижается внутриклеточная продукция IL-10 моноцитами. У женщин с задержкой роста плода, независимо от степени тяжести и присутствие в генотипе аллеля *IL-10* (-592)A ассоциируется со сниженной внутриклеточной продукцией IL-10 моноцитами периферической крови, при задержке роста плода I степени - макрофагами децидуальной ткани.

8. Наличие генотипа *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A у курящих женщин является критерием прогноза развития задержки роста плода (OR=3,19) с точностью - 85,71%, чувствительностью - 91,07% и специфичностью - 71,43%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке беременных женщин на учет в группу высокого риска развития задержки роста плода следует относить курящих женщин с наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии (хронический пиелонефрит, заболевания щитовидной железы), операций на органах брюшной полости в анамнезе, вегетативной дисфункции по гипертоническому и гипотоническому типам, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (миома матки, ЗРП у предыдущих детей, привычное невынашивание ранних сроков, медицинские аборт, предшествующее данной беременности). В качестве дополнительного фактора риска задержки роста плода II-III степени следует считать выявление гомозиготного генотипа гена *IL-10* (-1082)A/A.

2. На этапе предгравидарной подготовки и при постановке на учет в женскую консультацию на ранних сроках беременности следует выделять отдельную группу курящих женщин. Женщинам данной группы рекомендуется проводить исследование на полиморфизм гена *IL-10* G(-1082)A и при выявлении у них генотипа (-1082)G/A или (-1082)A/A гена *IL-10* прогнозировать развития задержки роста плода (OR=3,19) с точностью - 85,71%, чувствительностью - 91,07% и специфичностью - 71,43%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД - артериальное давление
- ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
- ВДМ - высота дна матки
- ДИ - доверительный интервал
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗРП - задержка роста плода
- ИФН- γ - интерферон гамма
- КТГ - кардиотокография
- МКБ-10 - международная классификация болезней 10-го пересмотра
- ОР - относительный риск
- ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- УЗИ - ультразвуковое исследование
- ФНО- α - фактор некроза опухоли-альфа
- α ФП - альфа-фетопротеин
- ЦНС - центральная нервная система
- ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
- А - аденин
- AUC - area under the ROC-curve (площадь под ROC-кривой)
- С - цитозин
- ETS - E26 transformation-specific или E-twenty-six
- G - гуанин
- GM-CSF - гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирующий фактор человека
- HLA-G - histocompatibility antigen, class G
- IL - интерлейкин
- IGF - инсулиноподобный фактор роста
- MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
- M-CSF - макрофагальный колониестимулирующий фактор
- MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктазу

MTRR - метионин-синтаза-редуктаза

NF- κ B - ядерный фактор «каппа-би»

PAI-1 - ингибитор активации плазминогена первого типа

PlGF - плацентарный фактор роста

ROC-анализ - receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника

SNP - однонуклеотидный полиморфизм

T - тимин

Th1-типа - Т-хелперы 1 типа

Th2-типа - Т-хелперы 2 типа

TNF - фактор некроза опухоли

VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазова, С. Ф. Допплерометрическое исследование кровотока фетоплацентарного комплекса у беременных с миомой матки / С. Ф. Айвазова // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 177–178.
2. Акушерство: / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»).
3. Андриевская, И. А. Плацентарная недостаточность : учебное пособие / И. А. Андриевская, Н. А. Ишутина, И. В. Довжикова. – Благовещенск : ДНЦ ФПД, 2017. – 27 с.
4. Андропова, Н. В. Патология плаценты при хромосомных аномалиях у плода / Н. В. Андропова, Н. В. Зарецкая, З. С. Ходжаева // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 4–8.
5. Арабова, С. У. Роль апоптоза и иммуноэндокринные взаимоотношения при физиологической беременности / С. У. Арабова, Л. Н. Мулкамонова, Ф. Р. Ишан-Ходжаева // Вестник Авиценны. – 2016. – № 4. – С. 88–92.
6. Артемьева, Ж. Г. Влияние условий перинатального периода на развитие ребенка / Ж. Г. Артемьева, М. С. Поздеева // Молодой ученый. – 2017. – № 15. – С. 546–548.
7. Бикметова, Е. С. Информативность клинических и функциональных методов диагностики задержки роста плода / Е. С. Бикметова, Н. В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 1(56). – С. 12–18.
8. Бунин, А. Т. Задержка внутриутробного развития плода: автореф. дис. ...д-ра мед. наук : / А. Т. Бунин. – М., 1993. – 40 с.
9. Бунин, А. Т. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение / А. Т. Бунин, М. В. Фёдорова // Акушерство и гинекология. – 1988. – № 7. – С. 74–78.

10. Вагинальные инфекции как фактор риска преждевременных родов / В. Л. Тютюнник [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 10. – С. 20–23.
11. Вальц, И. А. Перинатальные исходы беременных женщин с вегетативной дисфункцией в анамнезе / И. А. Вальц, А. К. Абукеримова, Т. П. Шевлюкова // Университетская медицина Урала. – 2018. – Т. 4, № 3 (14). – С. 5–7.
12. Влияние вегето-сосудистой дистонии на течение беременности и исход родов / В. А. Кулавский, Е. В. Кулавский, В. И. Беглов, А. М. Зиганшин // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – № 2(61). – С. 59–62.
13. Влияние плацентарной недостаточности на иммунологические показатели в системе мать-плацента-плод / Т. К. Кудайбергенов [и др.] // Знание. – 2016. – № 1–3(30). – С. 100–106.
14. Влияние экстрагенитальной и плацентарной патологии на программируемое развитие плода / В. И. Щербаков, Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева, А. Н. Трунов // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: материалы Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2018. – С. 185–187.
15. Воеводин, С. М. Эхографические предикторы критического состояния у плода / С. М. Воеводин, Т. В. Шеманаева, А. И. Щёголев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 62–66.
16. Волошина, И. М. Взаимосвязь характера течения беременности и наличия в анамнезе соматической и стоматологической патологии / И. М. Волошина // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58, № 1. – С. 43–47.
17. Гагаев, Ч. Г. Патология пуповины / Ч. Г. Гагаев; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : ГЭТОАР-Медиа, 2011. – 96 с.
18. Газиева, И. А. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляция ангиогенеза в I триместре беременности

- в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь / И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 14–23.
19. Галазова, А. Г. Изменения функционального состояния фетоплацентарной системы и возможности их коррекции у беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы в условиях йодного дефицита / А. Г. Галазова, Л. В. Цаллагова, Н. К. Туаева // Глобальный научный потенциал. – 2012. – № 7(16). – С. 8–11.
 20. Гипертензивные состояния: особенности течения беременности и перинатальные исходы / С. В. Кинжалова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 40–48.
 21. Гугушвили Н. А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода. / дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Гугушвили Нино Александровна. – Москва, 2014. – 175 с.
 22. Гужвина, Е. Н. Новый подход к диагностике, профилактике и лечению плацентарной недостаточности / Е. Н. Гужвина, Л. И. Ильенко // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 13(105). – С. 115–119.
 23. Деревцов, В. В. Состояние здоровья детей с задержкой роста плода в раннем неонатальном периоде / В. В. Деревцов, Д. О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. – 2014. – Т. 5, № 4. – С. 27–39.
 24. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности : национальные рекомендации / Р. И. Стрюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 91–134.
 25. Дисбаланс содержания цитокинов у женщин с диагнозом привычное невынашивание вне беременности / Л. А. Трунова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 123.

26. Евдокимова, Ю. А. Гестационная гипотироксинемия : исходы, профилактика и лечение : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Евдокимова Юлиана Александровна. – М., 2005. – 25 с.
27. Зарудская, О. М. Изучение клинического значения наследственных тромбофилий при хронической плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 / Зарудская Оксана Мирославовна. – Белгород, 2013. – 24 с.
28. Иванова, О. Ю. Гемодинамические предикторы гестоза и фето-плацентарной недостаточности / О. Ю. Иванова, Н. А. Пономарева, М. Г. Газазян // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 397–399.
29. Иммунный гомеостаз при физиологической и осложненной беременности / И. С. Липатов И.С. [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2017. – № 1–2. – С. 8–15.
30. Иммунология репродукции // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16). – № 2–3. – С. 270–287.
31. Ирышков, Д. С. ВЗРП (внутриутробная задержка роста плода) : учебное пособие / Д. С. Ирышков. – Пенза, 2012. – 30 с.
32. Исследование генов системы гемостаза у беременных в европейской популяции / Д. П. Шостак [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2(110). – С. 5-12.
33. Казанцева, Е. В. Течение беременности, патогенез и профилактика задержки роста плода, обусловленной неблагоприятным влиянием антропогенных химических веществ : дис.... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Казанцева Елена Викторовна. – М., 2017. – 227 с.
34. Калиматова, Д. М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях / Д. М. Калиматова, Е. П. Шатунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1(86). – С. 21–25.

35. Карапетян, Т. Э. Аэробные вагиниты и беременность / Т. Э. Карапетян, В. В. Муравьева, А. С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 25–28.
36. Карашук, Е. В. К вопросу о перинатальной заболеваемости и смертности и путях их снижения в условиях акушерского стационара и женской консультации / Е. В. Карашук, В. Л. Стрельцова // *Тихоокеанский медицинский журнал* – 2015. – № 1. – С. 74–76.
37. Клиническое значение оценки уровня регуляторных аутоантител-маркеров у беременных женщин группы риска по формированию задержки роста плода / В. К. Лазарева [и др.] // *Практическая медицина*. – 2015. – № 1(86). – С. 63–68.
38. Кожевников, А. А. Социально-экономические факторы, влияющие на состояние здоровья коренного населения Республики Алтай / А. А. Кожевников // *Здоровье – основа человеческого потенциала : проблемы и пути их решения*. – 2013. – № 1. – С. 61-65.
39. Колесникова, Н. В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью (обзор литературы) / Н. В. Колесникова // *Российский иммунологический журнал*. – 2010. – Т. 4(13), № 4. – С. 343–351.
40. Комилова, М. С. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода / М. С. Комилова, Ж. Е. Пахомова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 18–23.
41. Копобаева, И. Л. Перинатальные исходы родов с задержкой внутриутробного развития плода / И. Л. Копобаева, К. А. Боровская, М. С. Великанова // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. – 2015. – № 2(46). – С. 91–99.
42. Копылова, Ю. В. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плацентарной недостаточности : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Копылова Юлия Владимировна. – М., 2014. – 28 с.

43. Королева, О. С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. / О. С. Королева, Д. А. Затейщиков // Фарматека. Кардиология и общая терапия. – 2007. – № 8–9. – С. 30–36.
44. Кочерова, В. В. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия / В. В. Кочерова, В. А. Щербак // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 2. – С. 36–42.
45. Краснопольский, В. И. Ведение беременных с тромбофилией / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, А.П. Мельников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 79–81.
46. Кунешко, Н. Ф. Значение генетической и приобретенной форм тромбофилии в патогенезе задержки внутриутробного роста плода / Н. Ф. Кунешко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 86–93.
47. Лабораторный контроль эффективности профилактики больших акушерских синдромов низкими дозами ацетилсалициловой кислоты / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Н. А. Фролова, Н. В. Мартынова // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № S1(1). – С. 182–183.
48. Лазарева, Г. А. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности / Г. А. Лазарева, А. Б. Хурасева, О. И. Клычева // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 18(189). – С. 5–10.
49. Белоусова, Т. В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей / Т. В. Белоусова, И. В. Андрюшина / Лечащий врач. – 2018. – № 9. – С. 50.
50. Липатов, И. С. Содержание антиэндотелиальных антител и циркулирующих эндотелиальных клеток у беременных при ДВС и тромботической микроангиопатии / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, О. А. Кутузова // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № S1(1). – С. 140.

51. Ломова, Н. А. Плацентарная недостаточность: диагностическая и прогностическая значимость факторов врождённого иммунитета : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ломова Наталья Анатольевна. – М., 2013. – 24 с.
52. Ляличкина, Н. А. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертонией и гипотонией : ранняя диагностика, прогнозирование, терапия : дис.... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Ляличкина Наталья Александровна. – Москва, 2015. – 49 с.
53. Макаренко, М. В. Системная продукция цитокинов и факторов роста при различных формах синдрома задержки роста плода / М. В. Макаренко // Клінічна хірургія. – 2014. – №. 11. – С. 67–70.
54. Макаренко, М. В. Современные аспекты профилактики и лечения синдрома задержки роста плода / М. В. Макаренко // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 2(58). – С. 13.
55. Макаров, И. О. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности / И. О. Макаров, Т. В. Шеманаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 50–56.
56. Макаров, И. О. Задержка роста плода. Врачебная тактика : учебное пособие / И. О. Макаров, Е. В. Юдина, Е. И. Боровкова. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 56 с.
57. Макаров, И. О. Кардиотокография при беременности и в родах : учебное пособие / И. О. Макаров, Е. В. Юдина. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016. – 112 с.
58. Макаров, О. В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии / О. В. Макаров, П. В. Козлов, Д. В. Насырова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 6. – С. 18–22.
59. Макаров, Р. А. Ауторегуляция гемодинамики при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами / Р. А. Макаров, С. В.

- Кинжалова, Н. С. Давыдова // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 19–23.
60. Макацария, А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М. : Russo, 2001. – 704 с.
61. Машкина, Е. В. Исследование частоты полиморфных вариантов генов цитокинов в бесплодных супружеских парах / Е. В. Машкина, Т. А. Лаптина, К. А. Коваленко // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 6 - С. 653.
62. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (МКБ-Х) от 02.10.1989. Электронная версия. <http://docs.cntd.ru/document/902286265>.
63. Меликова, Т. А. Функциональное состояние фетоплацентарной системы у беременных с аутоиммунной патологией щитовидной железы / Т. А. Меликова // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 5 (98). – С. 64–68.
64. Мравян, С. Р. Артериальная гипертензия и беременность / С. Р. Мравян // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3, № 23(320). – С. 31–36.
65. Мурашко, А. В. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии / А. В. Мурашко, Ш. М. Магомедова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – № 3. – С. 25-28.
66. Недостаточный рост плода, диагностика, тактика ведения / Б. Н. Бищекова [и др.] // Фармация Казахстана. – 2016. – № 4(179). – С. 25–27.
67. Нетребко, О. К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде / О. К. Нетребко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 58–56.
68. Николаева, М. Г. Факторы риска повторных случаев задержки роста плода / М. Г. Николаева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2013. – № 5. – С. 22–27.

69. Никольская, Т. А. Хроническая плацентарная недостаточность. Течение и исходы. Синдром задержки роста плода / Т. А. Никольская // Студенческая наука - 2018 : рецензируемые научно-практические материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. – СПб., 2018. – С. 78–79.
70. Новые возможности в лечении плацентарной недостаточности / Ю. В. Тезиков [и др.] // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи : сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. – САМАРА, 2017. – С. 365–371.
71. Оксидативный стресс и гипергомоцистеинемия: профилактика гестационных осложнений / О. И. Линева [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая практика : диагностика, лечение, профилактика : сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием. – М., 2016. – С. 86–87.
72. Омертаева, Д. Е. Перекисное окисление липидов у беременных с гестозом / Д. Е. Омертаева, Д. В. Вазенмиллер, Л. Б. Айтишева // Вестник АГИУВ. – 2017. – № 3. – С. 23-32.
73. Оразмурадов, А. А. Влияние табакокурения на течение беременности и родов / А. А. Оразмурадов, А. А. Лукаев, Е. А. Шишкин // Репродуктивный потенциал России : версии и контраверсии : тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара. – Сочи, 2013. – С. 52.
74. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / И. Г. Никольская [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 52–69.
75. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии / И. С. Липатов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 64–71.
76. Патофизиология плода и плаценты / А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. В. Игнатко, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

77. Питиримова, Л. Н. Иммунологические и генетические предикторы привычного невынашивания беременности : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.03.10 / Питиримова Любовь Николаевна. – СПб., 2014. – 22 с.
78. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности / Т. Ю. Иванец [и др.] // Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 83–87.
79. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 5–11.
80. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А. Н. Стрижаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 7. – С. 34–44.
81. Прокофьев, В. Ф. Анализ цитокинового генома при женском бесплодии / В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко, В. И. Коненков // Лимфология : от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : материалы XII международной конференции, посвященной 25-летию Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии. – Новосибирск, 2016. – С. 212–215.
82. Профилактика потерь беременности ранних сроков / И. С. Липатов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 24–32.
83. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, Г. В. Санталова, М. А. Овчинникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 63–68.
84. Роль генетически детерминированных особенностей энергетического обмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода / С. А. Ажибеков, Н. В. Путилова, Т. Б. Третьякова, Л. А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2016. – 11. – С. 11–15.

85. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода / А. В. Кудряшова [и др.]. – Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2009. – 240 с.
86. Роль полиморфизма генов интерлейкина-5 (-703) и рецептора / К. О. Михеева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 57–63.
87. Рябова, С. А. Клиническая реализация ассоциированной с плацентарной недостаточностью патологии плода у беременных группы высокого риска / С. А. Рябова, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 79–83.
88. Рябоконт, Н. Р. Изменение функции сосудистой стенки при беременности / Н. Р. Рябоконт, Н. Г. Солодовникова // Здоровая женщина – здоровый новорожденный : тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2013. – Приложение 2. – С. 74.
89. Самигуллина, А. Э. Роль пиелонефритов у беременных женщин в развитии осложнений у плода и новорожденного (обзор литературы) / А. Э. Самигуллина, Ж. К. Отогонова // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2015. – № 9. – С. 27–29.
90. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А. С. Симбирцев, А. А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2. – С. 82–98.
91. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина, Л. Д. Белоцерковцева. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 120 с.
92. Смирнова, М. В. Прогноз развития и диспансерное наблюдение за доношенными детьми, рожденными с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Смирнова Мария Владимировна. – Ижевск, 2013. – 25 с.

93. Смирнова, Н. Н. Фетальное программирование патологии взрослых / Н. Н. Смирнова, Н. Б. Куприенко // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 111–117.
94. Смольникова, М. В. Полиморфизм генов цитокинов при atopической бронхиальной астме / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова, О. С. Тютинина // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2(80). – С. 3–9.
95. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода / Р. С. Замалева [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 1(93). – С. 41–44.
96. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 5–12.
97. Старостина, Е. Е. Клиническое значение полиморфизма генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных хроническим гепатитом С : дис.... канд. мед. наук : 14.00.04 / Старостина Екатерина Евгеньевна. – М., 2016. – 142 с.
98. Стрижаков, А. Н. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроценоза родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев, П. В. Буданов // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 47–52.
99. Стрижаков, А. Н. Фетоплацентарная недостаточность; патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков, Т. Ф. Тимохина, О. Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 53–63.
100. Стрижаков, А. Н. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, М. А. Карданова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 5–14.

101. Табакокурение и беременность / В. Е. Радзинский, С. М. Семятов, Г. Ф. Тотчиев, Е. А. Шишкин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – № 7. – С. 334–340.
102. Татарчук, Т. Ф. Тиреоїдні гормони та репродуктивне здоров'я жінки / Т. Ф. Татарчук, Ю. В. Давидова, Н. Ю. Косянчук // Эндокринологическая гинекология. – 2007. – № 3. – С. 1–73.
103. Тезиков, Ю. В. Прогнозирование и диагностика тяжёлых форм плацентарной недостаточности / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 35–42.
104. Тезиков, Ю. В. Фибронектин как маркер состояния гиперкоагуляции у беременных с осложненным течением ранних сроков гестации / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, О. А. Кутузова // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № S1(1). – С. 73.
105. Тезикова, Т. А. Роль апоптоза лимфоцитов при задержке роста плода / Т. А. Тезикова, М. А. Овчинникова, Н. В. Мартынова // Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи : сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. Самара, 2017. – С. 404–410.
106. Тетелютина, Ф. К. Степень сопряженности ведущих симптомов и факторов формирования гестационных осложнений у женщин с хроническим пиелонефритом и их детей / Ф. К. Тетелютина, М. Л. Черненко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 52.
107. Тимохина, Е. В. Патогенетические механизмы развития синдрома задержки роста плода и проблемы лечения / Е. В. Тимохина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 17–21.

108. Тимохина, Е. В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Тимохина Елена Владимировна. – М., 2012. – 49 с.
109. Толковый словарь по молекулярной и клеточной биотехнологии. Русско-английский – Том 1 М. : Языки славянской культуры: Фонд "Развития фундаментальных лингвистических исследований", 2015. – 984.
110. Тромбофилия и беременность / М. В. Галайко [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 409–422.
111. Ульянина, Е. В. Патология плаценты при задержке роста плода - эхографические и морфологические признаки критического состояния / Е. В. Ульянина, Н. Р. Ахмадеев, Г. Р. Хайруллина // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 869–872.
112. Уровень эстриола во время беременности с учетом адаптационного потенциала женщины / Л. В. Стрельцова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 332.
113. Фадеева, Н. И. Экстрагенитальные заболевания у пациенток, досрочно родоразрешённых по поводу преэклампсии и/или задержки роста плода / Н. И. Фадеева, С. И. Бурякова, А. А. Белинина // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 636–641.
114. Фадеева, Т. Ю. Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / Фадеева Татьяна Юрьевна. – Владивосток, 2012. – 24 с.
115. Филиппов, О. С. Плацентарная недостаточность. Клиническое руководство по эффективной помощи / О. С. Филиппов. – М. : МЕДпрессинформ, 2009. – 160 с.
116. Фомина, М. П. Влияние терапии низкомолекулярными гепаринами на течение и исходы осложнённой беременности / М. П. Фомина, Д. В. Ерошевская // Достижения фундаментальной, клинической медицины и

- фармации : материалы 73-ой научной сессии ВГМУ. – Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2018. – С. 416–418.
117. Цитокины и система гемостаза. III. Цитокины и фибринолиз. Кузник Б. И. Издание: Тромбоз гемостаз и реология.: 2012г.. 11с.
118. Шевченко, А. В. Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний: диссертация доктора биологических наук: / Шевченко Алла Владимировна. - Новосибирск 2015 - 441с.
119. Щербина, Н. А. Роль фетальных наследственных тромбофилий в развитии различных форм синдрома задержки роста плода / Н. А. Щербина, М. В. Макаренко, И. Ю. Кузьмина // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. – № 4(34). – С. 49–53.
120. Эпидемиологические особенности заболевания хроническим пиелонефритом у женщин в период гестации / Л. Н. Юнусова, Г. И. Саева, С. Н. Стяжкина, М. Л. Черненко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 106.
121. Ящук, А. Г. Особенности основных иммунных показателей у женщин с неразвивающейся беременностью / А. Г. Ящук // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 4–7.
122. A case-control study of placental lesions associated with preeclampsia / L. Devisme [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2013. – Vol. 120, № 2. – P. 165–168.
123. A study of association between regulatory polymorphism in the IL-10 gene promoter region and acute viral hepatitis, and acute liver failure / G. Maurya [et al.] // Indian. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 293–298.
124. Abdrabbo, W. Maternal determinist of term intrauterine growth restriction (IUGR) in the Kingdom of Saudi Arabia / W. Abdrabbo, A. M. Alrashed // Health Care Women Int. – 2017. – Vol. 38, № 10. – P. 1011–1021.

125. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis / E. Bujold [et al.] // *J Obstet. Gynaecol. Can.* – 2009. – Vol. 31, № 9. – P. 818–826.
126. Adams Waldorf, K. M. Influence of infection during pregnancy on fetal development / K. M. Adams Waldorf, R. M. McAdams // *Reproduction.* – 2013. – Vol. 146, № 5. – P. 151–162.
127. Al-Azemi, M. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction / M. Al-Azemi, R. Raghupathy, F. Azizieh // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* – 2017. – Vol. 44, № 1. – P. 98–103.
128. Alfirevic, Z. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies / Z. Alfirevic, T. Stampalija, G. M. L. Gyte // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Vol. 11. – CD007529.
129. Allele Frequency Net Database / F. F. Gonzalez-Galarza [et al.] // *Methods Mol Biol.* – 2018. – Vol. 1802. – P. 49–62.
130. Ambient air pollution and fetal growth restriction: Physician diagnosis of fetal growth restriction versus population-based small-for-gestational age / C. J. Nobles [et al.] // *Sci Total Environ.* – 2019. – Vol. 650, Pt. 2. – P. 2641–2647.
131. Andraweera, P. H. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes / P. H. Andraweera, G. A. Dekker, C. T. Roberts // *Human Reproduction Update.* – 2012. – Vol. 18, Issue 4. – P. 436–457.
132. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction / D. Borrás, A. Perales-Puchalt, N. Ruiz Sacedon, A. Perales // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 218–220.
133. Apoptosis of extravillous trophoblast cells limits the trophoblast invasion in uterine but not in tubal pregnancy during first trimester / von U. Rango, C. A. Krusche, S. Kertschanska et al // *Placenta.* – 2003. – Vol. 24, № 10. – P. 929–940.

134. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction / K. Blatt [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, № 6. – P. 1452–1459.
135. Azizieh, F. Y. IL-10 and pregnancy complications / F.Y. Azizieh, R. Raghupathy // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 44, № 2. – P. 252–258.
136. Bamfo, J. E. Diagnosis and management of fetal growth restriction / J. E. Bamfo, A. O. Odibo // *J Pregnancy.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 640715.
137. Bartha, J. L. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation / J. L. Bartha, R. Romero-Carmona, R. Comino-Delgado // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.* – 2003. – Vol. 82, № 12. – P. 1099–1102.
138. Battaglia, F. C. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age / F. C. Battaglia, L. O. Lubchenco // *J. Pediatr.* – 1967. – Vol. 71, № 2. – P. 159–163.
139. Biswas, S. Placental changes in idiopathic intrauterine growth restriction / S. Biswas // *OA Anatomy.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 11.
140. Borzychowski, A. M. Inflammation and pre-eclampsia / A. M. Borzychowski, I. L. Sargent, C. W. Redman // *Seminars in fetal & neonatal medicine.* – 2006. – Vol. 11, № 5. – P. 309–316.
141. Bouillon, C. Follow-up of children conceived by assisted reproductive technologies / C. Bouillon, P. Fauque // *Arch Pediatr.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 575–579.
142. Brown, H. L. Smoking and Marijuana Use in Pregnancy / H. L. Brown, C. R. Graves // *Clinical Obstetrics & Gynecology.* – 2013. – Vol. 56, № 1. – P. 107–113.
143. Care-Related and Maternal Risk Factors Associated with the Antenatal Nondetection of Intrauterine Growth Restriction: a Case-Control Study from Bremen, Germany / S. A. Ernst [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1746146.

144. Chen, S. J. Immunologic Regulation in Pregnancy: from Mechanism to Therapeutic Strategy for Immunomodulation / S. J. Chen, Y. L. Liu, H. K. Sytwu // *Clin Dev Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 258391.
145. Cheng, S. B. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy / S. B. Cheng, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – Vol. 73, № 6. – P. 487–500.
146. Chung, W. H. Outcome of pregnancy with new onset proteinuria and progression to preeclampsia: A retrospective analysis / W. H. Chung, W. W. K. To // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 12. – P. 174–177.
147. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array / A. Szarka [et al.] // *BMC immunology.* – 2010. – Vol. 11. – P. 59.
148. Clinical study on gastric cancer susceptibility genes IL-10-1082 and TNF- α / T. Yu [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2014. – Vol. 13. – P. 10909–10912.
149. Cotechini, T. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: a potential therapeutic target? / T. Cotechini, C. H. Graham // *Placenta.* – 2015. – Vol. 8. – P. 960–966.
150. Cotechini, T. Inflammation-induced fetal growth restriction in rats is associated with altered placental morphometrics / T. Cotechini, W. J. Hopman, C. H. Graham // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 575–581.
151. Cytokines, implantation and early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm leads to question the single pathway, single therapy concept / G. Chaouat [et al.] // *American Am J Reprod Immunol.* – 2003. – Vol. 50, № 3. – P. 177–186.
152. Different Risk Factors for Very Low Birth Weight, Term-Small-for-Gestational-Age, or Preterm Birth in Japan / N. Tamura [et al.] // *Int. J. Environ Res Public Health.* – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 369.
153. Differential miR-346 and miR-582-3p expression in association with selected Maternal and Fetal Complications / P. Y. Tsai [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 1570.

154. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review / T. A. Levine [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 126–141.
155. Erickson, A. C. Heavy smoking during pregnancy as a marker for other risk factors of adverse birth outcomes: a population-based study in British Columbia, Canada / A. C. Erickson, L. T. Arbour // *BMC Public Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 102. 122-124.
156. EVERREST prospective study: a 6-year prospective study to define the clinical and biological characteristics of pregnancies affected by severe early onset fetal growth restriction / R. Spencer [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 43.
157. Ezzedine, D. Are Women With Uterine Fibroids at Increased Risk for Adverse Pregnancy Outcome? / D. Ezzedine, E. R. Norwitz // *Clin Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 59, № 1. – P. 119–127.
158. Fetal Growth Restriction (FGR) – Fetal Evaluation and Antepartum Intervention / E. Ferrazzi, T. Stampalija, K. Makarenko, D. Casati // *Curr Obstet Gynecol Rep*. – 2013. – Vol. 2, Issue 2. – P. 112–121.
159. Fetal biophysical profile and cerebro-umbilical ratio in assessment of perinatal outcome in growth-restricted fetuses / D. Habek [et al.] // *Fetal Diagn Ther*. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 12–16.
160. Figueras, F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management / F. Figueras, J. Gardosi // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2011. – Vol. 204, № 4. – P. 288–300.
161. Gene-Gene Interaction and Functional Impact of Polymorphisms on Innate Immune Genes in Controlling *Plasmodium falciparum* Blood Infection Level / M. Basu [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 10. – e46441.
162. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10 / H. D. Shin [et al.] // *PNAS*. – 2000. – Vol. 97, № 26. – P. 14467–14472.

163. Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard / J. I. Martínez [et al.] // *J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 95, № 3. – P. 366–373.
164. Gestational food restriction decreases placental interleukin-10 expression and markers of autophagy and endoplasmic reticulum stress in murine intrauterine growth restriction / A. Chu [et al.] // *Nutr Res.* – 2016. – Vol. 36, № 10. – P. 1055–1067.
165. Girardi, G. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction / G. Girardi, D. Yarilin // *Journal of Experimental Medicine.* – 2006. – Vol. 203, № 9. – P. 2165–2175.
166. Haplotype analysis of IL-10 gene polymorphism in couples with spontaneous abortions and aborted fetuses / M. Vidyadhari [et al.] // *Immunol Res.* – 2017. – Vol. 65, № 4. – P. 853–861.
167. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress / D. A. Giussani [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2014. – Vol. 814. – P. 77–87.
168. Heparin rescues factor V Leiden–associated placental failure independent of anticoagulation in a murine high-risk pregnancy model / J. An [et al.] // *Rashmi Sood Blood.* – 2013. – Vol. 121, № 11. – P. 2127–2134.
169. Hollegaard, M. V. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3 / M. V. Hollegaard, J. L. Bidwell // *Genes Immun.* – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 269–276.
170. Howley, H. E. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction / Howley, H. E, M. Walker, M. A. Rodger // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. 193(3) – P. 694–708.
171. Identification of key contributory factors responsible for vascular dysfunction in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage / P. Banerjee [et al.] // *PLoS One.* – 2013 – Vol. 8, № 11. – e80940.

172. IL-10 gene promoter and intron polymorphisms and changes in IL-10 secretion in women with idiopathic recurrent miscarriage / R. H. Qaddourah [et al.] // *Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 1025–1034.
173. IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia / A. Kumar [et al.] // *Cell Immunol.* – 2013. – Vol. 283, № 1–2. – P. 70–74.
174. IL-10-1082 A/G polymorphism and risk of the gastric cancer / F. Burada [et al.] // *Annals of RSCB.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 93–97.
175. Immunological modes of pregnancy loss / J. Kwak-Kim [et al.] // *American journal of reproductive immunology.* – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 611–623.
176. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT) : multicentred randomised controlled trial / J. G. Thornton [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, № 9433. – P. 513–520. GRIT study group.
177. Inflammation and pregnancy : the role of the immune system at the implantation site / G. Mor [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1221, № 1. – P. 80–87.
178. Inflammation-induced fetal growth restriction in rats is associated with increased placental HIF-1 α accumulation / K. P. Robb [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 4. – e0175805.
179. Inflammatory mediators: a causal link to hypertension during preeclampsia / D. C. Cornelius, J. Cottrell, L. M. Amaral, B. LaMarca // *British Journal of Pharmacology.* – 2019. – Vol. 176, № 12. – P. 1914–1921.
180. Inherited thrombophilia and reproductive disorders / Spyros A. Liatsikos [et al.] // *J. Turk Ger. Gynecol. Assoc.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 45–50. Published online 2016 Jan 12.
181. Inhibition of interleukin-10 during pregnancy results in neonatal growth retardation / A. G. Rijhsinghani, K. Thompson, L. Tygrette, S. K. Bhatia // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1997. – Vol. 37, № 3. – P. 232–235.
182. Interferon Gamma in Successful Pregnancies / S. P. Murphy [et al.] // *Biology of Reproduction.* – 2009. – Vol. 80, № 5. – P. 848–859.

183. Interindividual variations in constitutive interleukin-10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms / A. Suarez [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – P. 711–717.
184. Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pregnancy: Aspects of Interest in Clinical Obstetrics / J. Brogin Moreli [et al.] // *ISRN Obstet Gynecol*. – 2012. – Vol. 2012. – e 230742.
185. Interleukin 10 deficiency exacerbates toll-like receptor 3-induced preeclampsia-like symptoms in mice / P. Chatterjee [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. 489–496.
186. Interleukin 10 gene -1082A/G polymorphism is associated with osteosarcoma risk and poor outcomes in the Chinese population / Y. Cui [et al.] // *Tumour Biol*. – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 4517–4522.
187. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with pregnancy loss: preferential association with embryonic wastage / E. Cochery Nouvellon [et al.] // *Inflammation Research*. – 2015. – Vol. 64, № 12. – P. 963–969.
188. Interleukin-10 (IL-10) promoter genotypes are associated with lung cancer risk in Taiwan males and smokers / T. C. Hsia [et al.] // *Anticancer Res*. – 2014. – Vol. 34. – P. 7039–7044.
189. Interleukin-10 gene -1082G/A polymorphism in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia : meta-analysis / S. Zhang, Y. L. Kong, Y. L. Li, Y. W. Yin // *J. Int. Med. Res*. – 2014. – Vol. 42. – P. 1193–1201.
190. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and their protein production in peritoneal fluid in patients with endometriosis / X. Zhang, P. Hei, L. Deng, J. Lin // *Molecular Human Reproduction*. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 135–140.
191. Interleukin-10 gene rs1800896 polymorphism increases risk of acute pancreatitis / H. Zhou [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 48. – e 9006.
192. Intrauterine growth restriction - part 2 / D. Sharma, N. Farahbakhsh, S. Shastri, P. Sharma // *J Matern. Neonatal Med*. – 2016. – Vol. 29, № 24. – P. 4037–4048.

193. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy / N. Gomez-Lopez [et al.] // *J. Leukocyte Biol.* – 2010. – Vol. 80. – P. 1–9.
194. Iyer, S. S. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease / S. S. Iyer, G. Cheng // *Critical Reviews™ in Immunology.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 23–63.
195. Kwak D. W. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. / D. W. Kwak, H. S. Hwang, J. Y. Kwon [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. Early Online.* - 2013. - Vol. 18. P. 1-5.
196. Lee, Y. H. Meta-analyses of associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss / Y. H. Lee, J. H. Kim, G. G. Song // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 200. – P. 51–57.
197. Li, M. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes / M. Li, S. J. Huang // *Thrombosis Research.* – 2009. – Vol. 124, № 6. – P. 656–662.
198. Macrophage Polarity in Normal and Complicated Pregnancy / M.B. Brown [et al.] // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 606.
199. Mandil, A. Health status, epidemiological profile and prospects: Eastern Mediterranean region / A. Mandil, M. Chaaya, D. Saab // *Int. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 616–626.
200. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi [et al.] // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – f108.
201. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta analysis / X. Shi, X. Xie, Y. Jia, S. Li // *Clinical Genetics.* – 2017. – Vol. 91. – P. 265–284.
202. Maternal nutrient restriction in guinea pigs as an animal model for studying growth-restricted offspring with postnatal catch-up growth / C. L. Nevin [et al.]

- // *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 5. – P. 647–654.
203. Maternal, fetal and neonatal outcome among different types of hypertensive disorders associating pregnancy needing intensive care management / A. M. Maged [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* – 2018. – Sep. 9. – P. 1–8.
204. McCowan, L. Risk factors for small for gestational age infants / L. McCowan, R. P. Horgan // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 779–793.
205. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy / Y.-H. Zhang, M. He, Y. Wang, A.-H. Liao // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 120.
206. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction : longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow / F. Figueras [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 39–43.
207. Moodley, S. J. Intrauterine growth restriction(IUGR) / S. J. Moodley // *Essentials of Maternal Fetal Medicine*; ed. G. G. Ashmead, G. B. Reed. – NY. : International Thomson Publ., 1997. – P. 81–93.
208. Nawathe, A. Prophylaxis and treatment of fetal growth restriction / A. Nawathe, A. L. David // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 49. – P. 66–78.
209. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction / M. Colella, A. Frérot, A. R. Batista Novais, O. Baud // *Curr Pediatr Rev.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 212–218.
210. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Feb 7. 10 : 55.
211. Network based gene function inference method to predict optimal gene functions associated with fetal growth restriction / K. J. Ye, J. Dai, L. Y. Liu, M. J. Peng // *Molecular Medicine Reports.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 3003–3010.

212. New polymorphisms in the interleukin-10 gene-relationships to myocardial infarction / C. Donger [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 9–14.
213. Perinatal outcome and cardiac dysfunction in preterm growth-restricted neonates in relation to placental impairment severity / J. Candel Pau [et al.] // *An Pediatr (Barc)*. – 2016. – Vol. 85, № 4. – P. 170–180.
214. Pentaerythri tyltetra nitrate (PETN) improves utero- and feto-placental Doppler parameters in pregnancies with impaired utero-placental perfusion in mid-gestation - a secondary analysis of the PETN-pilot trial / S. Bowkalow [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2018. – Vol. 46, № 9. – P. 1004– 1009.
215. Piccinni, M. P. T cell tolerance towards the fetal allograft / M. P. Piccinni // *J. Reprod Immunol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 71–75.
216. Placental Origins of Adverse Pregnancy Outcomes: Potential Molecular Targets- An Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development / J. V. Ilekis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, Suppl 1. – S1–S46. Published online 2016 Mar 10.
217. Polymorphisms in interleukin-2, -6, and -10 are not associated with gastric cardia or esophageal cancer in a high-risk Chinese population / S. A. Savage [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2004. – Vol. 13. – P. 1547–1549.
218. Polymorphisms in interleukin-6 and interleukin-10 may be associated with risk of preeclampsia / D. M. Fan [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2017. – Vol. 16, № 1.
219. Porphyromonas gingivalis infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction / D. Lin [et al.] // *Infection and immunity.* – 2003. – Vol. 71, № 9. – P. 5163–5168. 10.1128/IAI.71.9.5163-5168.2003.
220. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction / Baschat A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109, № 2, Pt. 1. – P. 253–261.

221. Predictors of obstetric complications in women with heart disease / M. Goya [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29, № 14. – P. 2306–2311.
222. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes / G. B. Piccoli [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1915–1934. 10.1093/ndt/gfv395.
223. Preliminary analysis of single-nucleotide polymorphisms in IL-10, IL-4, and IL-4R α genes and profile of circulating cytokines in patients with gastric Cancer / D. M. Cárdenas [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 184.
224. Preterm birth and small for gestational age in relation to alcohol consumption during pregnancy: Stronger associations among vulnerable women? Results from two large Western-European studies / M. Pfänder [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013. – Vol. 13. – P. 49.
225. Programming of maternal and offspring disease: impact of growth restriction, fetal sex and transmission across generations / J. N. Cheong, M. E. Wlodek, K. M. Moritz, J. S. Cuffe // *J Physiol.* – 2016. – Vol. 594, № 17. – P. 4727–4740.
226. Protective role of the G allele of the polymorphism in the Interleukin 10 gene (-1082G/A) against the development of preeclampsia. Article in Portuguese. Pissetti CW, Bianco TM, Tanaka SC, Nascentes GA, Grecco RL, da Silva SR, Balarin MA // 2014 . - Vol. 36 №10.- P.456-460.
227. Raghupathy, R. The Immune System in Pregnancy: Friend or Foe? Raj Raghupathy Department of Microbiology, Faculty of Medicine. / R. Raghupathy // *Kuwait Med. J.* – 2009. – Vol. 41, № 2. – P. 93– 102.
228. Raghupathy, R. Intrauterine growth restriction: cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes / R. Raghupathy, M. Al-Azemi, F. Azizieh // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 734865.
229. Recombinant human soluble thrombomodulin as an anticoagulation therapy improves recurrent miscarriage and fetal growth restriction due to placental

- insufficiency - The leading cause of preeclampsia / T. Sano [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Vol. 65. – P. 1–6.
230. Redman, C. W. Preeclampsia : an excessive maternal inflammatory response to pregnancy / C. W. Redman, G. P. Sacks, I. L. Sargent // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1999. – Vol. 180, 2 Pt 1. – P. 499–506.
231. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy / P. Chatterjee, V. L. Chiasson, K. R. Bounds, B. M. Mitchell // *Front Immunol*. – 2014. – Vol. 5. – P. 253. Published online 2014 May 27. Prepublished online 2014 Apr 28.
232. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction / D. O. Mook-Kanamori [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 6. – P. 527–534.
233. Risk factors for bacterial vaginosis / F. Chiaffarino, F. Parazzini, P. De Besi, M. Lavezzari // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2004. – Vol. 117, № 2. – P. 222–226.
234. Sabra, S. Smoking-Induced Changes in the Maternal Immune, Endocrine, and Metabolic Pathways and Their Impact on Fetal Growth: A Topical Review / S. Sabra, E. Gratacós, M. D. Gómez Roig // *Fetal Diagn Ther*. – 2017. – Vol. 41, № 4. – P. 241–250.
235. Salam, R. A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health / R. A. Salam, J. K. Das, Z. A. Bhutta // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2014. – Vol. 17, № 3. – P. 249–254.
236. Sehested, L. T. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation / L. T. Sehested, P. Pedersen // *Dan. Med. J*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – A4826.
237. Serum levels of adrenomedullin and inflammatory cytokines in women with term idiopathic intrauterine growth restriction / A. K. Elfayomy [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 135–139.
238. Sharma, S. Angiogenic factors in pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension / S. Sharma, P. Mohan // *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 44–45.

239. Shea A.K., Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine & Tobacco Research*. 2008. - Vol. 10, № 2. - P.267-78.
240. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review //Blumenshine P. [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 263–272.
241. Somprasit, C. The change of umbilical cord components in intrauterine growth restriction comparative with normal growth fetuses by using sonographic measurement / C. Somprasit, A. Chanthasenont, T. Nuntakomon // *J. Med. Assoc. Thailand.* – 2010. – Vol. 93, № 7. – P. 15– 20.
242. Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease / A. O’Garra [et al.] // *Immunological Reviews.* – 2008. – Vol. 223, № 1. – P. 114–131.
243. Study of age-association with cytokine gene polymorphisms in an aged Irish population / O. A. Ross [et al.] // *Mech. Ageing. Dev.* – 2003. – Vol. 124. – P. 199–206.
244. Sykes L., MacIntyre D.A., Yap X.J., Teoh T.G., Bennett P.R. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour // *Mediators Inflamm.* 2012; 2012 : 967629.
245. Thaxton, J. E. Interleukin-10 : a Multi-Faceted Agent of Pregnancy / J. E. Thaxton, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63, № 6. – P. 482–491.
246. The -1082A>G polymorphism in promoter region of interleukin-10 and risk of digestive cancer : a meta-analysis / C. Li [et al.] // *Sci Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 5335.
247. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study / S. Dugalić [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 41. – e12799.
248. The Endothelin Type A Receptor as a Potential Therapeutic Target in Preeclampsia / B. Bakrania, J. Duncan, J. P. Warrington, J. P. Granger // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 522.

249. The ground state and evolution of promoter region directionality / Y. Jin, U. Eser, K. Struhl, L. S. Churchman // *Cell*. – 2017. – Vol. 170, № 5. – P. 889–898.
250. The Immune System in Pregnancy: Friend or Foe? Raghupathy R. // *Kuwait Med. J.*— 2009,— Vol. 41, № 2 ,— P. 93—102. The impact of Aboriginal status, cigarette smoking and smoking cessation on perinatal outcomes in South Australia / N. A. Hodyl [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2014. – Vol. 201, № 5. – P. 274–278.
251. The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative / C. J. Smith [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 239–245.
252. The Th1 : Th2 Dichotomy of Pregnancy and Preterm Labour / L. Sykes [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 967629, 12 p.
253. Threatened abortion : a risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study / J. L. Weiss [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, № 3. – P. 745– 750.
254. Thrombophilia and Pregnancy Complications / L. E. Simcox, L. Ormesher , C. Tower, I. A. Greer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 28418–28428.
255. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss : The Enigma Continues / M. U. Barut [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2018. – Vol. 24. – 4288–4294.
256. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes / F. Saki [et al.] // *Int. J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 12, № 4. – e19378.
257. Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism : it's effect on pregnancy / M. Pradhan, B. Anand, N. Singh, M. Mehrotra // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 26, № 6. – P. 581–583.
258. Tong, M. Antiphospholipid antibodies and the placenta : a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment / M. Tong, C. A. Viall, L. W. Chamley // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 97–118.

259. Turan, S. Integrated testing and management in fetal growth restriction / S. Turan, J. Miller, A. A. Baschat // *SeminPerinatol.* – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 194–200.
260. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions / S. V. Ashton [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 102–108.
261. What Do We Know about Risk Factors for Fetal Growth Restriction in Africa at the Time of Sustainable Development Goals? A Scoping Review / M. Accrombessi [et al.] // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 184–196.
262. Yang, Y. Role of IL-10 gene polymorphisms on the susceptibility for esophageal cancer and its association with environmental factors / Y. Yang, X. Fa // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, № 8. – P. 9580–9585. eCollection 2015.
263. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2017 Dec 6;51(12): 1074-1078. The effect of pre-pregnancy weight and the increase of gestational weight on fetal growth restriction: a cohort study. Article in Chinese.
264. Zou, W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance / W. Zou // *Nat Rev Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 263–274.