

*На правах рукописи*

**НАЗАРОВА Алла Олеговна**

**УГРОЖАЮЩИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ:  
НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ**

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Иваново, 2021**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Малышкина Анна Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий 1-ым родильным отделением

**Баев Олег Радомирович**

доктор медицинских наук, профессор,  
ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», главный врач

**Серова Ольга Федоровна**

доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор

**Шалина Раиса Ивановна**

**Ведущая организация** – федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.010.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России: [www.niimid.ru](http://www.niimid.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Панова Ирина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Проблема преждевременных родов находится в центре внимания врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров и организаторов здравоохранения. Это обусловлено тем, что в структуре перинатальной смертности и заболеваемости недоношенные новорожденные составляют до 70-75%, а в структуре неонатальной смертности - более 55% [Серова О.Ф. и др., 2017, Савельева Г. М. и др., 2019]. Несмотря на существующий арсенал лекарственных средств, направленных на пролонгирование беременности, частота ПР в разных странах составляет от 5 до 18% [WHO. Preterm birth, 2013., WHO recommendations, 2015]. Особое медико-социальное значение имеют экстремально ранние и ранние ПР, при которых наблюдаются наихудшие перинатальные исходы [Серова О.Ф. и др., 2015, Шалина Р.И. и др., 2018, Чуканова А.Н. и др., 2018].

По данным ВОЗ, из 65 стран с надежными статистическими данными во всех, кроме трех, на протяжении последних 20 лет наблюдался рост показателей ПР [WHO recommendations, 2015].

Причины ПР разнообразны. Выделяют спонтанные ПР, составляющие 70-80% от всех ПР. Основными причинами возникновения СПР являются регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40–50%) и излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25–40%) [Преждевременные роды: клинические рекомендации, 2020]. ВОЗ предложено использование клинической классификации ПР, согласно которой они подразделяются на угрожающие, начавшиеся и активные [WHO. Recommendations, 2015]. По нашему мнению, именно угрожающие ПР должны быть в фокусе внимания научного исследования, так как в этом случае имеется больше терапевтических возможностей в плане проведения токолитической терапии и профилактики РДС плода.

Несмотря на многочисленные исследования, применение новых технологий и лекарственных препаратов, лечение угрожающих ПР остается недостаточно эффективным [Низяева Н.В. и др., 2019]. Актуальной является разработка методических подходов к первичной и вторичной профилактике данного акушерского синдрома [Ходжаева З.С. и др., 2016, Винокурова Е.А. и др., 2016, Савельева Г.М. и др., 2017]. Для проведения профилактических мероприятий обязательным условием является формирование группы риска беременных на возникновение УПР и ПР. При анализе факторов риска следует обращать внимание, прежде всего, на те, которые являются «управляемыми» и могут быть скорректированы на этапе прегравидарной подго-

товки или в ранние сроки беременности [Денисова Т.Г. и др., 2018, Халимова Ф.Т. и др., 2019, Воробьева А.А. и др., 2020, Комарова С.В., 2020, Лебедев В.И., 2020].

Угрожающие ПР являются частой причиной госпитализации беременных женщин. Выявление женщин с «ложными» схватками, у которых произойдут ПР, является сложной диагностической задачей [Gravett M. G. et al., 2010, Lockwood C. J. et al., 2015]. В связи с этим, необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления новых звеньев патогенеза и разработки новых диагностических и прогностических методов УПР и ПР.

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

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

С учетом имеющихся сведений о ведущей роли инфекции в патогенезе ПР [Preterm labour and birth // NICE guideline, 2019, Шалина Р.И. и др., 2021], важным является продолжение исследований патоморфологических и патохимических изменений в плаценте при УПР с учетом исхода беременности и срока произошедших ПР [Перепелица С.А. и др., 2018, Кондакова Л.И. и др., 2020, Савицкая В.М. и др., 2021].

Сочетание изменений состояния вегетативной регуляции, продукции газотрансмиттеров и инфекционно-воспалительных процессов в плаценте позволяет предположить возможность вовлечения в патогенез УПР системы гемостаза [Жук С.И., Ус И.В., 2016, Зобова Д.А. и др., 2017, Nishimura F. et al., 2020]. Поиск гемостазиологических диагностических критериев важен в связи с доступностью их использования в акушерских стационарах второго и третьего уровня.

Можно предположить, что одним из факторов возникновения УПР являются генетические особенности беременной. Роль генетических факторов в отношении ПР описана в литературе, но полученные данные противоречивы [Bonney E.A., 2020, Burriss H.H. et al., 2020, Wadon M. et al., 2020]. Вероятно, в качестве генов-кандидатов необходимо исследовать особенности полиморфизма генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки [Белокриницкая Т.Е. и др., 2015, Гугуева А.В. и др., 2018], которые при УПР не изучались.

### Степень разработанности темы

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

Большое значение имеет прогнозирование угрожающих преждевременных родов и их исходов в связи с необходимостью обеспечения правильной маршрутизации и своевременной медицинской эвакуации беременных [Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах : клинические рекомендации, 2015]. В литературе не описаны факторы риска угрожающих преждевременных родов. Сведения о факторах риска преждевременных родов во многом противоречивы [Дядичкина О.В. и др., 2015, Radwan N.E. et al., 2015, Kashanian M. et al., 2018, Kvaratskhelia N, Tkeshelashvili V., 2020, Liu B. et al., 2020] и демонстрируют высокую зависимость от социально-экономических, географических, этнических и других причин [Корбут И.А. и др., 2018, Обоскалова Т.А. и др., 2020, Ремнева О.В. и др., 2020, Cobo T. Et al., 2020, Fonseca J. Met al., 2021]. Согласно современным представлениям, значительную роль в патогенезе играет системная воспалительная реакция и локальные воспалительные изменения в плаценте и околоплодных оболочках [Низяева Н.В. и др., 2019]. Активно изучаются иммунологические механизмы, изменяющиеся при преждевременных родах [Колобова А.В. и др., 2014, Таланова Ия.Е. и др., 2014, Мишарина Л.В. и др., 2017, Смирнова А.В. и др., 2017]. Вместе с тем, остаются неясными пути реализации клеточных и молекулярных иммуно-воспалительных нарушений в инициации преждевременной родовой деятельности. Понимание этих механизмов необходимо для правильной оценки эффективности токолитических препаратов и направления изыскания новых лекарств. На сегодняшний день токолитические средства обладают примерно одинаковой и недостаточной эффективностью [Баев О.Р. и др., 2018, Белоусова В.С. и др., 2019, Patel S.S., Ludmir J., 2019, Emeruwa U.N. et al., 2020, Garfield L., Chin E., 2020].

Одним из важных механизмов развития УПР может быть изменение функционального состояния вегетативной и симпато-адреналовой систем [Дмитриева С.Л. и др., 2012]. Об этом, в частности, свидетельствует клиническая эффективность  $\beta_2$ -адреномиметиков [Савельева, Г. М. и др., 2019]. Однако, результаты комплексной оценки состояния вегетативной и симпато-адреналовой систем в доступной нам литературе отсутствуют.

В условиях системного воспалительного ответа можно ожидать изменения в системе ге-

мостаза.

В последние годы большое внимание уделяется новому классу регуляторных веществ – газотрансмиттерам. К моменту начала нашего исследования в литературе отсутствовали данные об изменении продукции оксида азота и сероводорода, их диагностической и прогностической значимости. В настоящее время имеются отдельные публикации об особенностях продукции оксида азота [Shahshahan Z. et al., 2016, Song J.E. et al., 2016]. Данные о сероводороде носят экспериментальный характер [Liu W. Et al., 2016].

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

Перспективным методом оценки сократительной активности матки является определение ее биоэлектрической активности методом электрогистерографии. Ряд исследователей предполагают наличие у этого метода определенной диагностической значимости, по мнению других авторов, данный метод не информативен [Garfield R.E. et al., 2002, Maner W.L. et al., 2003].

Основными методами объективной диагностики являются: ультразвуковая цервикометрия и определение фосфорилированной формы протеин-1 связанного инсулиноподобного фактора роста (ПСИФР-1) или плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1) в цервикальной слизи [Преждевременные роды : клинические рекомендации (протокол), 2020]. С учетом того, что беременные с ПР нередко имеют низкий уровень удовлетворенности качеством медицинской помощи, актуальной задачей является разработка дополнительных инструментальных и лабораторных методов диагностики и прогнозирования.

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

#### **Задачи научного исследования**

1. Выявить наиболее значимые факторы риска угрожающих преждевременных родов и спонтанных преждевременных родов в современных условиях.
2. Оценить особенности функционирования вегетативной нервной и симпато-адреналовой сис-

тем у беременных с угрожающими преждевременными родами.

3. Дать характеристику биоэлектрической активности матки и ее взаимосвязи с исходом беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами.
4. Установить особенности гемостаза и их взаимосвязь с исходом беременности у беременных с угрожающими преждевременными родами.
5. Определить особенности полиморфизма генов, связанных с гемостазом и состоянием сосудистой стенки, и установить их взаимосвязь с исходом беременности у пациенток с угрожающими преждевременными родами.
6. Выявить изменения продукции отдельных газотрансмиттеров (оксид азота, сероводород) и в зависимости от исхода беременности у женщин с угрожающими преждевременными родами.
7. Определить патоморфологические, иммуногистохимические и ультраструктурные параметры плацентарной недостаточности при различных исходах беременности, осложненной угрожающими преждевременными родами, в том числе, в зависимости от срока гестации, при котором произошли преждевременные роды.
8. Разработать новые способы диагностики угрожающих преждевременных родов и прогнозирования их исходов.

#### **Научная новизна исследования**

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

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

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

Установлено, что вагинит в I триместре, тревожный тип гестационной доминанты, статус безработной у женщины, незарегистрированный брак, применение ВМС до беременности,

среднее образование, неудовлетворительные бытовые условия семьи, вибрация на рабочем месте, варикозная болезнь, отсутствие контрацепции до беременности являются факторами риска СПР у женщин со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии, госпитализированных в акушерский стационар с диагнозом УПР.

Впервые показано, что у женщин с УПР наблюдается повышение температуры кожи передней брюшной стенки, снижение продукции норадреналина и адреналина, уменьшение мощности спектра при изучении variability ритма сердца, изменения вызванных кожных симпатических потенциалов, которые в совокупности свидетельствуют об уменьшении вегетативных симпатических и симпато-адреналовых влияний, в том числе тормозящих возбудимость и сократимость миомерия.

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

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

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

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

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

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

Впервые определены диагностическая (патент № 2267133) и прогностическая (патент №



2272574) значимость концентрации конечных продуктов оксида азота при УПР. Установлено, что развитие СПР при УПР в течение первых 48 часов от начала токолитической терапии ассоциировано с более выраженным снижением продукции сероводорода.

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

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

Впервые на основании результатов комплексного морфологического исследования доказано, что хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудисто - стромального компонента ворсинчатого хориона, гиповаскуляризация ворсин с минимальным индексом экспрессии VEGF-A и аннексина V, а также деструкция структур апикальной поверхности синцитиотрофобласта ворсин составляют структурную основу хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности при ПР в 22<sup>0</sup>-33<sup>6</sup> недели гестации.

Доказано, что развитие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности при ПР в 34<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель беременности определяют материнские и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии в сочетании с низкой экспрессией VEGF-A и eNOS.

#### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

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

- установлена роль патоморфологических изменений в плаценте в развитии УПР и СПР;
- выявлены особенности функционального состояния системы гемостаза при УПР;
- установлена ассоциация снижения активности симпато-адреналовой системы, продукции сероводорода, усиления продукции оксида азота и увеличения биоэлектрической активности матки.

Акушерско-гинекологической практике предложены:

- система прогнозирования УПР и СПР, в том числе с использованием программы для

ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель» (свидетельство о государственной регистрации № 2020661435 от 23.09.2020);

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

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

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

Разработаны алгоритмы диагностики УПР и прогнозирования СПР.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования базировалась на принципах медицины, основанной на доказательствах. Для выявления факторов риска УПР и СПР проведено продольное клинико-эпидемиологическое исследование, включающее 1417 беременных женщин Ивановской области в сроке беременности до 12 недель. Для изучения новых механизмов УПР и разработки способов диагностики и прогнозирования проведено сравнительное когортное исследование, в которое было включено в соответствии с критериями включения и невключения 627 беременных женщин в сроках гестации от 22<sup>0</sup> до 37<sup>0</sup> недель (385 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР и 242 женщины с неосложненным течением беременности, которая закончилась своевременными родами).

Медицинская помощь беременным оказывалась в соответствии с действующим порядком оказания акушерско-гинекологической помощи и клиническими рекомендациями. Для решения поставленных в данной работе цели и задач мы использовали комплексный подход, ко-

торый включал в себя анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы исследования. Все исследования проводились с использованием сертифицированного, зарегистрированного в установленном порядке и поверенного оборудования.

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

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

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

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

#### **Внедрение результатов в практику**

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

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

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Материалы диссертации использованы при подготовке учебного пособия «Преждевременные роды» для подготовки обучающихся по

образовательным программам высшего образования – программам ординатуры по специальности «Акушерство и гинекология», код специальности 31.08.01 (Иваново, 2021).

### **Степень достоверности полученных данных**

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

### **Личное участие автора**

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

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертационной работы доложены на VI, X, XIV, XV, XVII, XVIII, XIX, XX Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2004, 2009, 2013, 2014, 2016, 2017, 2018, 2019); Республиканской научной конференции «Иммунология репродукции» (Иваново, 2005); научной конференции «Молодая наука – развитию Ивановской области (Иваново, 2005); Республиканской научно-практической конференции «Кардиологические проблемы в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Иваново, 2006); научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 75-летию со дня рождения основателя института В.Н. Городкова «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Иваново, 2007); IV съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2008); межрегиональной научно-практической конференции «Молодая семья: здоровье и репродукция, медико-социально-правовая поддержка» (Ярославль; Иваново, 2009); III региональном научном форуме «Мать и дитя» (Саратов, 2009); межрегиональной научно-практической конференции «Акту-

альные проблемы, медицинские и организационные технологии, межведомственная поддержка охраны репродуктивного здоровья населения» (Владимир; Иваново, 2009); научно-практической конференции Центрального федерального округа Российской Федерации с международным участием «Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник» (Тверь, 2009); VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2013); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика» (Москва, 2014); III, V межрегиональных научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами» (Иваново, 2015, 2017); IX междисциплинарной всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» (Санкт-Петербург, 2016); IX региональном научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2016); Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (Санкт-Петербург, 2017); международных научных конференциях «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2017, 2019); X Юбилейном региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Геленджик, 2017); XXIII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018); XI региональном научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2018); межрегиональной научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы нормативно-правового регулирования в системе здравоохранения на современном этапе» (Иваново, 2018); научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Четвертые Городковские чтения» (Иваново, 2019); Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с X (юбилейной) Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020); IV Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (Санкт-Петербург, 2020); XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021).

### **Публикации**

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

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 386 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 8 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 501 источник, в том числе 167 отечественных и 334 иностранных. Работа иллюстрирована 67 таблицами и 90 рисунками. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации».

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследований**

Работа выполнена на базе акушерской клиники ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России и женских консультаций г.Иваново с одобрения локальных этических комитетов.

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

Для решения поставленной задачи включенные в исследование женщины были разделены 2 группы: 261 женщина с развившейся угрозой ПР в течение настоящей беременности (код по МКБ-10 O47.0) и 1156 женщин с неосложненным течением беременности или другими формами акушерской патологии (рис.1). В связи с клинико-эпидемиологическим характером исследования диагноз УПР устанавливался по данным выкопировки из медицинской документации женщин, госпитализированных в акушерские стационары с этим диагнозом (история родов, ф. № 096/у). Диагноз УПР в акушерских стационарах устанавливался с общепринятыми критериями. Был проведен анализ течения настоящей беременности, родов и послеродового периода.

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

В соответствии с поставленными задачами исследования было обследовано 627 беременных женщин в сроках гестации от 22<sup>0</sup> до 37<sup>0</sup> недель. Были сформированы 2 группы - 242 женщины с неосложненным течением беременности, которая закончилась своевременными ро-

дами, составили контрольную группу; 385 женщин с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский стационар ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, составили основную группу. Диагноз «угрожающие преждевременные роды» (по МКБ-10 О47.0 «Ложные схватки до 37 недель гестации») устанавливался при наличии болей внизу живота и поясничной области, повышенного тонуса матки, а также структурных изменений шейки матки, зафиксированных по результатам влагалищного исследования и ультразвуковой цервикометрии вагинальным датчиком в соответствии с клиническими рекомендациями «Преждевременные роды» (2014).



Рис.1. Схема общего дизайна клинико-эпидемиологического исследования

#### **Критерии включения женщин в основную группу:**

Возраст беременных женщин 18-35 лет.

Гестационный срок от 22 до 37 недель.

Добровольное информированное согласие женщины.

Одноплодная самопроизвольно наступившая беременность.

Клинические и ультразвуковые признаки угрозы прерывания беременности.

Критерии невключения женщин в основную группу: возраст женщины менее 18 или более 35 лет, гестационный срок менее 22 недель и более 36 недель 6 дней, преждевременный разрыв плодных оболочек на момент обследования, предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, резус-конфликтная беременность, гипертензивные расстройства при беременности, острые и обострения хронических заболеваний, ВИЧ и вирусные гепатиты, тяжелая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность, рубцы на матке, аномалии развития матки, опухоли матки, в том числе множественная или клинически значимая миома матки больших размеров, истмико-цервикальная недостаточность, диагностированная до момента включения в исследование, многоводие, врожденные пороки развития плода, прием антиагрегантов, антикоагулянтов, токолитических и вегетотропных препаратов в

течение 7 дней до обследования, заболевания, являющиеся противопоказанием к назначению  $\beta$ -адреномиметиков, состояния, являющиеся противопоказанием к пролонгированию беременности.

Обследование и лечение женщин основной группы проводилось согласно «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Минздрава России № 572н от 1 ноября 2012 г. Все пациентки с угрожающими ПР получали токолитическую терапию препаратом группы селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков - гексопреналина сульфатом (гинипрал), а при поступлении в сроке  $24^0 - 33^6$  недели гестации получали курс кортикостероидов (дексаметазон или бетаметазон в суммарной дозе 24 мг) с целью профилактики РДС недоношенного новорожденного в соответствии с клиническими рекомендациями «Преждевременные роды». Продолжительность токолитической терапии составляла 48 часов для обеспечения проведения полного профилактического курса кортикостероидов.

Были прослежены исходы беременности у всех женщин, включенных в исследование. Формирование клинических групп проводилось по характеру течения беременности на момент обследования (неосложненное течение беременности или осложненная угрожающими ПР) и по исходам беременности в виде ПР или СР у женщин основной группы (рис.2). Кроме того, женщины с угрожающими ПР были разделены в зависимости от срока гестации в случае наступления ПР: с  $22^0$  до  $33^6$  недель и с  $34^0$  до  $36^6$  недель, а также по эффективности 48-часовой токолитической терапии. При анализе результатов ЭГГ дополнительно были выделены 2 подгруппы: УПР в  $22^0-33^6$  недели и УПР в  $34^0-36^6$  недель.

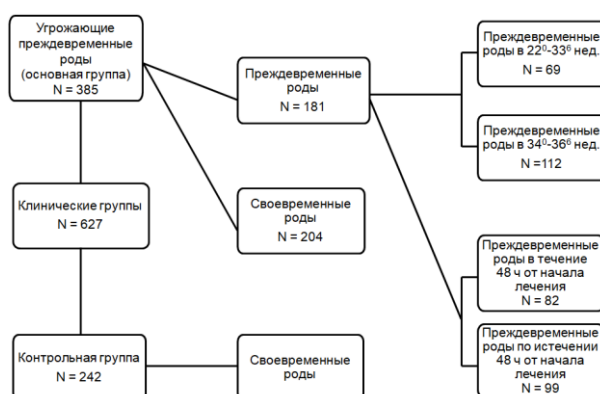


Рис.2. Схема общего дизайна клинического исследования

Содержание работы включало оценку социального статуса беременных, состояния здоровья, антропометрических характеристик, особенностей течения настоящей беременности и



родов, состояния новорожденного у всех обследованных женщин, а также лабораторное и инструментальное обследование. Производилась выкопировка результатов из индивидуальной карты беременной и родильницы (ф. № 111/у), истории родов (ф. № 096/у), истории развития новорожденного (ф. № 097/у).

Наряду с методами общеклинического обследования в соответствии с задачами настоящего исследования выполнялись специальные методы:

**Оценка интенсивности боли.** Женщины с УПР при поступлении в акушерскую клинику и в динамике на фоне лечения (через 2 часа, 48 часов, 7 суток), отмечали интенсивность абдоминального болевого синдрома по международной 10-бальной визуально-аналоговой шкале (Wong-Baker FACES PainRatingScale).

**Оценка психологического компонента гестационной доминанты.** С целью определения психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) проводилось анкетирование беременных женщин по методу И.В. Добрякова (2010).

#### **Инструментальные методы исследования**

**Электротермометрия.** Измерение температуры передней брюшной стенки осуществлялось при помощи электротермометра (термодатчик компьютерного многофункционального комплекса "Поли-Спектр", ООО "НейроСофт" (г. Иваново)) с точностью 0,1°С. Температура определялась в 10 точках на передней брюшной стенке. Осуществлялся расчёт среднего значения поверхностной абдоминальной температуры.

**Вызванные кожные вегетативные потенциалы.** Определение вызванных кожных вегетативных потенциалов (ВКВП) проводилось при холодовой пробе и пробе с задержкой дыхания («ВНС – Спектр», ООО "НейроСофт").

**Вариабельность ритма сердца.** Исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) осуществлялось на компьютерном многофункциональном комплексе «ВНС-Спектр» и «Поли-Спектр» в течение 5 минут в положении женщины лёжа на правом боку.

**Изучение биоэлектрической активности матки** проводилось методом наружной 8-канальной электрогистерографии. Оценка биоэлектрической активности матки проводилась 4-кратно: при поступлении пациенток в стационар, через 2 часа от начала токолитической терапии (с учетом фармакокинетики используемого препарата), через 48 часов (по окончании курса профилактики РДС), через 7 суток. ЭГГ проводилось на компьютерном многофункциональном комплексе "Нейрон - Спектр 1" ООО "НейроСофт" (г. Иваново). Беременные при обследовании находились в положении полусидя.

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

Содержание суммарных нитратов и нитритов (NOx) в сыворотке крови определяли методом Miranda K.M. et al. (2001).

Концентрацию сероводорода определяли в сыворотке крови по методу Qu K. et al. (2006).

Определение адреналина и норадреналина в плазме крови проводили с помощью набора реагентов фирмы IBL «CatCombi ELISA» (USA), методом ИФА.

Определение нейрпептида (NPY) в плазме крови определяли с помощью набора фирмы «Peninsula» (USA), методом ИФА.

Определение показателей гемостазиограммы проводили на приборе «STA Compact» (Франция) с использованием реактивов фирмы «Diagnostica Stago». Определяли параметры плазменного гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, уровень фибриногена, фактора Виллебранда, антитромбина III, протеина С, Д-димера. Фибринолитическую активность крови оценивали по интенсивности лизиса сгустка *in vitro*. Определение резистентности фактора Va к активированному протеину С и растворимых фибринмономерных комплексов проводили набором реактивов фирмы «Технология стандарт». Выполняли тромбоэластографию.

Агрегационную функцию тромбоцитов оценивали на анализаторе агрегации тромбоцитов AP-2110 (SOLAR, Беларусь) с использованием наборов реагентов для определения агрегации тромбоцитов (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Функциональную активность тромбоцитов исследовали с использованием индукторов агрегации тромбоцитов: адреналина (2,5 мкг/мл), АДФ (2,5 мкг/мл), коллагена (20 мг/мл). Индекс адренореактивности рассчитывали по соотношению агрегации тромбоцитов *in vitro*, индуцированной адреналином и АДФ.

**Молекулярно-генетическое исследование.** Определение полиморфизмов генов факторов и компонентов системы гемостаза (*F2, F5, F7, F13A1, FGB, PAI-1, ITGA2, ITGB3*) и генов, контролирующих состояние сосудистой стенки (*ADD1, AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3*) осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием амплификатора Real-time DT-Prime («ДНК-технология», Россия) и наборов реагентов «Кардиогенетика. Тромбофилия» и «Кардиогенетика. Артериальная гипертензия» («ДНК-технология», Россия).

**Морфологическое исследование** плацент включало: макроскопическое описание, органомерию, обзорную гистологию, иммуногистохимию и трансмиссионную электронную мик-

роскопию.

При иммуногистохимическом исследовании в качестве первичных антител использовались поликлональные козьи антитела к аннексину V (R-20, s-1929 в рабочем разведении 1:200), поликлональные кроличьи антитела к Nitric Oxide Synthase, endothelial (eNOS) в разведении 1:25 фирмы Thermo scientific, USA; моноклональные мышьи антитела к VEGF –A (клон VG1, в рабочем разведении 1:50, фирмы «Dako»). Иммуногистохимические реакции проводили с положительным и отрицательным контролем, результаты оценивались с помощью системы HistoScore с последующим определением индекса экспрессии. Ультраструктурные особенности плацент изучались в электронном трансмиссионном микроскопе ЭВМ – 100АК после контрастирования насыщенным раствором уранилацетата в 100% метиловом спирте с азотнокислым свинцом.

#### **Статистическая обработка данных**

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 13.0 («StatSoft»). Проверку гипотезы о нормальном распределении осуществляли, используя критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывали среднее значение ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ), использовали t-тест Стьюдента для определения статистической значимости. Признаки, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы ( $Me$ ) и границы квартилей  $Q_1$  и  $Q_3$  в формате  $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$ . Использовали критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова для определения статистической значимости в случае независимых выборок и критерий Вилкоксона при парных сравнениях. Взаимосвязь между показателями оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Различия относительных показателей определяли с использованием критерия хи-квадрат. Для количественной оценки различных факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) с использованием онлайн калькулятора OpenEpi. ROC-анализ проводили с помощью программы MedCalc v7.4.4.1. Все результаты статистической обработки считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95% уровень статистической значимости).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате клинико-эпидемиологического исследования установлено, что важную роль в качестве ФР УПР играет возраст будущих родителей. Негативное влияние возраста матери начинается только с 35 лет. Возраст отца становится ФР УПР уже с 30 лет, но его влияние несколько меньше, чем возраста матери.

Среди социальных и производственных факторов отрицательное влияние оказывают

среднее образование женщины, физически тяжёлый труд, контакт с химическими веществами на производстве, повторный брак, вибрация на производстве. Негативное влияние оказывают избыточное употребление кондитерских изделий, недостаточное употребление свежих фруктов, неудовлетворительные бытовые условия.

Из числа клинико-анамнестических признаков факторами риска являются медицинский аборт, угрожающий аборт, генитальный эндометриоз, бесплодие, ПР в анамнезе, лейомиома матки, УПР в анамнезе, наступление беременности в результате ЭКО. Риск УПР выше у повторнобеременных по сравнению с первобеременными. Влияние паритета родов в нашем исследовании не установлено.

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

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

Выявлено всего 27 ФР УПР. Наиболее значимые из них: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, УПР в анамнезе, лейомиома матки, угрожающий аборт при настоящей беременности, ПР в анамнезе, ЗРП и гипертензивные расстройства при настоящей беременности, бесплодие в анамнезе, вибрация на производстве.

Полученные данные могут быть использованы в программах прегравидарной подготовки, указывая на необходимость нормализации функции щитовидной железы, а также стойкой ремиссии хронического гастрита. Начиная с ранних сроков беременности, необходима коррекция рациона питания, заключающаяся в увеличении потребления свежих фруктов и ограничении легкоусвояемых углеводов.

Проведено ранжирование факторов риска возникновения угрожающих преждевременных родов (табл.1).

Таблица 1

Факторы риска возникновения угрожающих преждевременных родов  
с ранних сроков беременности

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

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

На сегодняшний день факторы риска ПР подробно описаны в многочисленных клинических рекомендациях и руководствах, в том числе, и российских. Следует отметить, что как правило, в рекомендациях и руководствах приводятся факторы риска всех видов ПР. Это означает, что часть этих факторов связана с другими видами патологии беременности (например, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсией и др.).

Нами установлено, что важную роль в качестве фактора риска СПР играет возраст будущих родителей. Возраст беременных, у которых развились СПР, чаще превышал 25 лет. Определена значимость возраста отца в качестве фактора риска СПР с 30 лет. Ассоциация повышения риска ПР с возрастом отца не описана в клинических рекомендациях.

Установлены некоторые социальные и производственные факторы, которые повышают риск СПР. Подтверждена роль табакокурения как фактора риска ПР. Установлено негативное влияние более низкого образовательного уровня матери (среднее образование). Женщины основной группы чаще имели среднее образование ( $p=0,001$ ).

Среди клинико-анамнестических факторов риска СПР медицинские аборт в анамнезе у беременных основной группы регистрировались чаще по сравнению женщинами группы сравнения ( $p=0,001$ ). Вагинит в анамнезе у женщин с СПР встречался в 1,8 раза чаще по сравнению с женщинами, родившими в срок доношенной беременности ( $p=0,02$ ). Частота угрожающих ПР в анамнезе у женщин основной группы превышала в 2,6 раза этот показатель в группе сравнения ( $p=0,01$ ). Такая же закономерность наблюдалась в анамнезе и по частоте произошедших ПР. Беременность в результате ЭКО увеличивала риск СПР в 6 раз ( $p=0,001$ ). Одним из наиболее значимым фактором риска СПР является лейомиома матки. Это заболевание не упоминается в клинических рекомендациях. Определенную значимость в качестве фактора риска ПР продемонстрировало отсутствие контрацепции до беременности. Важное значение имеет учёт ин-

формации о том, что беременная сама родилась недоношенной.

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

При проведении ранжирования выявленных ФР СПР определены наиболее значимые из них (табл.2).

Таблица 2

## Факторы риска возникновения спонтанных преждевременных родов

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

На основании полученных данных разработана прогностическая модель СПР, в основе которой лежит вычисление индивидуальных сумм баллов путем сложения ОШ для факторов, имеющих у каждой беременной. В модель включены следующие факторы риска: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, лейомиома матки, ПР в анамнезе, УПР в анамнезе, среднее образование женщины, вибрация на производстве, рождение беременной женщины недоношенной, табакокурение, медицинские аборт в анамнезе. Модель позволяет прогнозировать СПР с чувствительностью 67,1% и специфичностью 80,5%.

Для практического использования прогностической модели СПР разработана программа для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель» (свиде-

тельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020661435 от 23.09.2020) (рис.3).

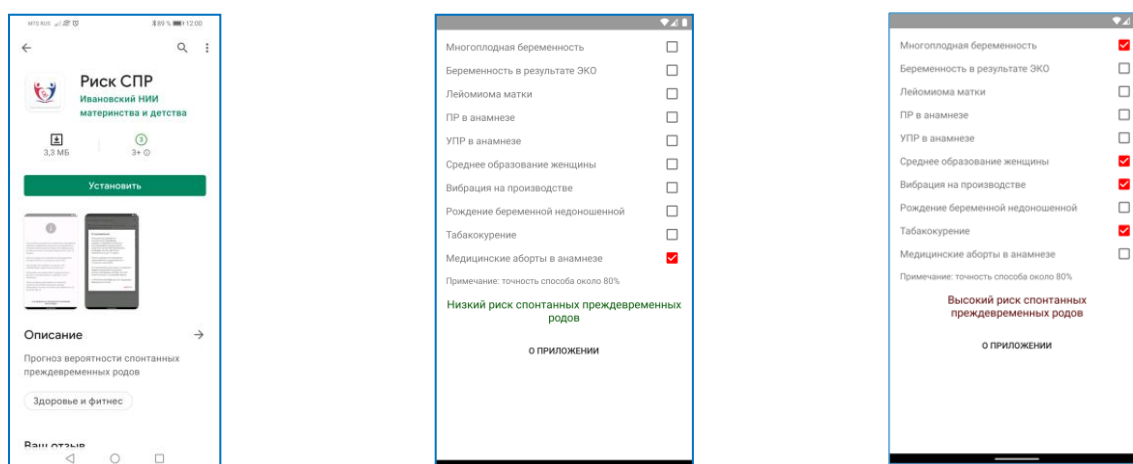


Рис.3. Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель

В рамках клинического исследования все пациентки с угрожающими ПР получали токолитическую терапию препаратом группы селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков - гексопреналина сульфатом (гинипрал), а при поступлении в сроке 24<sup>0</sup> - 33<sup>6</sup> недели гестации получали курс кортикостероидов (дексаметазон или бетаметазон в дозе 24 мг) с целью профилактики РДС недоношенного новорожденного.

При анализе анамнестических данных выявлено, что для женщин с УПР характерна более высокая частота некоторых инфекционно-воспалительных заболеваний в детском возрасте. В репродуктивном возрасте у беременных с УПР также более часто встречались хронические воспалительные заболевания, анемия и аллергические заболевания. Каждая четвертая беременная основной группы имела избыточную массу тела, а 5,7% - ожирение, что значительно превышает показатели контрольной группы ( $p=0,001$ ).

Женщины основной группы имели особенности семейного статуса: в 3,7 раза чаще были не замужем ( $p=0,047$ ), в 2,1 раза чаще состояли в повторном браке ( $p=0,022$ ) и 2,9 раза в незарегистрированном ( $p=0,001$ ). Следует отметить, что у беременных с УПР, находящихся в незарегистрированном браке, в 3,2 раза чаще наблюдался неблагоприятный исход беременности ( $p=0,001$ ). Женщины основной группы в 69,9% случаев были повторнобеременными и в 49,4% повторнородящими, что существенно чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ).

У повторнородящих женщин основной группы в анамнезе в 8,2 раза чаще были ПР ( $p=0,001$ ). У повторнобеременных с УПР в 1,5 раза чаще в анамнезе был медицинский аборт

( $p=0,001$ ), у 14,9% - неразвивающаяся беременность ( $p=0,001$ ). Беременные основной группы в 1,8 раза чаще имели в анамнезе вагинит ( $p=0,001$ ).

В течение данной беременности у пациенток основной группы в 7,2 раза чаще отмечалась угроза прерывания во II-ом триместре по сравнению с контрольной группой ( $p=0,001$ ). У женщин основной группы во время беременности чаще выявлялись, гестационный пиелонефрит или обострение хронического, бессимптомная бактериурия, ОРВИ в III триместре, частичная непрогрессирующая отслойка плаценты. У беременных с УПР по УЗИ чаще выявлялись в 1,6 раза признаки ФПН ( $p=0,006$ ), в 2,1 раза задержка роста плода ( $p=0,002$ ), в 3,3 раза маловодие ( $p=0,001$ ).

По нашим данным второе ультразвуковое скрининговое обследование показало наличие патологии у женщин с УПР: чаще в 2,5 раза гипертонус матки ( $p=0,001$ ), в 1,5 раза - низкая плацентация ( $p=0,042$ ), в 6,9 раз – ЗРП ( $p=0,001$ ). Только у беременных основной группы было обнаружено: отслойка плаценты, уменьшение толщины плаценты, маловодие.

При проведении дополнительного ультразвукового исследования в третьем триместре беременности у женщин основной группы чаще выявляются следующие патологические признаки: в 18,6 раз чаще гипертонус матки ( $p=0,001$ ), в 4,2 раза – расширение МВП ( $p=0,001$ ), в 1,8 раз – увеличение толщины плаценты ( $p=0,003$ ), в 2,5 раза – маловодие ( $p=0,012$ ). Анализ результатов доплерометрии маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики показал увеличение частоты отклонений у женщин основной группы относительно контрольной во II триместре беременности – в 4 раза ( $p=0,042$ ), в III триместре – в 5,8 раз ( $p=0,001$ ).

Во время настоящей беременности охват обследованием на ИППП составил 95,5% в контрольной группе и 87,5% в основной группе. У женщин с УПР методом ПЦР чаще была выявлена *Mycoplasma genitalium*, методом ИФА Ig G к *Chlamydia trachomatis*, ЦМВ и ВПГ. По нашим данным у женщин с УПР во II и III триместрах по сравнению с женщинами контрольной группы чаще выявлялся вагинит.

Анализ психологической готовности к материнству показал, что у женщин всех групп преобладал оптимальный тип. Однако, только у беременных с УПР были выявлены гипогестогонический, тревожный и депрессивный типы ПКГД.

У новорожденных от женщин основной группы независимо от срока родоразрешения по сравнению с группой контроля чаще диагностировали: асфиксию при рождении (в 2 раза), ЗРП (в 2,6 раза), неонатальную желтуху (в 2 раза), ВУИ (в 2,7 раз).

При анализе клинико-анамнестических данных установлено, что у женщин с исходом в



ПР частота варикозной болезни нижних конечностей была больше в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание тот факт, что среди беременных с исходом УПР в ПР частота встречаемости дефицита массы тела была в 1,9 раза больше, чем при благоприятном исходе. Беременные с УПР и исходом в ПР в 3,8 раза чаще использовали в качестве контрацепции ВМС по сравнению с женщинами основной группы с благоприятным исходом беременности.

У 46,7 % повторнородящих женщин с исходом настоящей беременности в ПР, в анамнезе чаще были ПР по сравнению с группой УПР с исходом в СР (20,4%). У беременных с УПР и исходом в ПР в анамнезе чаще были медицинский аборт и неразвивающаяся беременность по сравнению с женщинами с УПР и благоприятным исходом беременности. Угрозу прерывания беременности в I триместре чаще отмечали беременные с УПР и исходом в ПР.

При проведении сравнительного анализа клинических данных у женщин с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии в зависимости от исходов было выявлено 24 фактора риска СПР. При проведении ранжирования выявленных ФР определены наиболее значимые из них (табл.3).

Таблица 3

Факторы риска преждевременных родов у женщин с угрожающими преждевременными родами

<b>Факторы риска</b>	<b>Отношение шансов (ОШ)</b>	<b>Ранг</b>
Вагинит в 1 триместре	<b>16,6 [5,03-55,1]</b>	I
Тревожный тип гестационной доминанты	<b>4,72 [2,00-11,2]</b>	II
Безработная	<b>4,72 [2,00-11,2]</b>	III
Незарегистрированный брак	<b>4,31 [2,52-7,39]</b>	IV
Применение ВМС	<b>3,92 [1,06-14,5]</b>	V
Среднее образование	<b>3,72 [2,41-5,73]</b>	VI
Неудовлетворительные бытовые условия семьи	<b>3,34 [1,18-9,46]</b>	VII
Вибрация на рабочем месте	<b>3,25 [1,52-6,95]</b>	VIII
Варикозная болезнь нижних конечностей	<b>3,25 [1,52-6,95]</b>	IX
Отсутствие контрацепции	<b>3,00 [1,75-5,17]</b>	X

Для выявления новых звеньев патогенеза УПР проведено исследование особенности функционирования вегетативной и симпато-адреналовой систем, биоэлектрической активности

матки, особенностей гемостаза и ассоциированных с ним полиморфизмов генов, продукции газотрансмиттеров и патоморфологических особенностей плацент.

При исследовании ВРС с установлено, что при беременности происходит значимое снижение общей мощности спектра частот. При УПР это снижение более выражено, значимо отличается от показателя у женщин с физиологическим течением беременности ( $p=0,048$ ) и свидетельствует о дефиците симпатических влияний на сердце. При помощи ROC-анализа установлено, что дополнительным диагностическим критерием УПР является величина показателя мощности спектра  $<2287 \text{ мс}^2/\text{Гц}$  (чувствительность 88,0%, специфичность 39,0%).

При изучении вызванных кожных симпатических потенциалов с использованием функциональных проб (с задержкой дыхания и холодовой) установлено снижение симпатических влияний на электродермальную активность кожи.

При температурном картировании кожи передней брюшной стенки путем измерения температуры в 8 стандартизированных точках установлено, что у беременных с УПР наблюдается значимое повышение температуры кожи передней брюшной стенки во всех отделах ( $p=0,001$ ). При этом, аксиллярная температура при УПР значимо не изменялась.

При помощи ROC-анализа определена информативность метода измерения средней температуры передней брюшной стенки в диагностике УПР. Для средней температуры диагностическим критерием УПР стала величина показателя  $>32,3^\circ\text{C}$  (чувствительность способа 96%). По результатам исследования получен патент на изобретение № 2374984 «Способ диагностики угрозы прерывания беременности».

При сравнительном анализе адренореактивности тромбоцитов установлено отсутствие отличий у женщин контрольной и основной групп ( $p>0,05$ ).

Выявлено значимое снижение концентраций адреналина ( $p=0,002$ ) и норадреналина ( $p=0,001$ ) в плазме крови при УПР в сравнении с женщинами контрольной группы. При концентрации норадреналина 167,6 пг/мл и ниже диагноз УПР устанавливается со специфичностью 78,4% и чувствительностью 80,3%. Получен патент на изобретение № 2016101941 «Способ диагностики угрожающих преждевременных родов».

С целью объективной оценки сократительной активности матки в исследовании был применен способ регистрации биоэлектрической активности матки с поверхности кожи передней брюшной стенки по стандартизированной методике: длительность регистрации, унификация мест наложения электродов (патенты на полезную модель № 77146 и № 77147), монополярная схема монтажа, фильтрация (0,5-2 Гц), положение женщины во время обследования, ма-

тематический анализ (амплитудный и спектральный с использованием преобразования Фурье). На основании обследования беременных контрольной группы разработаны референтные интервалы изучаемых показателей.

Установлено, что у женщин с УПР существенно увеличены амплитудные показатели ЭГГ: максимальная и средняя амплитуда в 1,4 ( $p=0,006$ ) и в 1,3 раза ( $p=0,005$ ), соответственно. Обращает на себя внимание изменение соотношения амплитудных показателей в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот. Это свидетельствует о преимущественном увеличении более высокочастотной биоэлектрической активности. Для оценки фармакодинамики гексопреналина сульфата при терапии УПР нами проведена оценка изменения показателей ЭГГ через 2 ч после начала терапии. Установлено, что у женщин с УПР и исходом в СР наблюдалось снижение амплитудных показателей до 0,66-0,86 от исходного значения ( $p<0,04$ ). У женщин с УПР и исходом в ПР указанные показатели, напротив, возрастали.

Нами была проведена оценка информативности относительных показателей, характеризующих динамику ЭГГ в течение первых 2 часов токолитической терапии при УПР, при помощи ROC-анализа. Определена умеренная прогностическая значимость показателей ЭГГ в отношении исхода беременности при УПР. Так, для средней амплитуды (отн. ед.) дополнительным прогностическим критерием ПР стала величина показателя  $>1,38$ , для полной амплитуды спектра (отн. ед.) – величина показателя  $>1,41$ .

Установлено, что у женщин, родивших в первые 48 ч, максимальная и средняя амплитуда ЭГГ были ниже, чем у беременных с эффективным токолизом ( $p<0,05$ ). Проведена оценка информативности амплитудных показателей ЭГГ в отношении срока ПР при УПР при помощи ROC-анализа. Определена умеренная прогностическая значимость некоторых показателей ЭГГ для прогнозирования развития ПР при УПР на фоне токолитической терапии в течение первых 48 ч после начала лечения. К ним относятся максимальная и средняя амплитуда ЭГГ.

При изучении особенностей гемостаза установлено у пациенток основной группы укорочение АЧТВ ( $p=0,001$ ) и тромбинового времени ( $p=0,018$ ) по сравнению с группой контроля. В группе женщин с УПР фибринолитическая активность ( $p=0,004$ ), содержание растворимых комплексов фибринмономера (РКФМ) ( $p=0,018$ ) и концентрация фактора Виллебранда ( $p=0,004$ ) были выше по сравнению с контрольной группой.

У женщин с УПР и исходом в ПР резистентность фактора V к протеину С была ниже по сравнению с контрольной группой ( $p=0,01$ ) и женщинами с УПР, родившими своевременно ( $p=0,004$ ). Установлено, что прогностическим значением у беременных с симптомами угро-

жающих преждевременных родов в сроке 24-34 недель гестации обладает показатель резистентности активного V фактора свертывания крови (FVa) к активированному протеину С (APC). Получен патент на изобретение № 2630573 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах».

При изучении взаимосвязи УПР и их исходов с особенностями генотипа установлено, что наиболее значимыми предикторами УПР являются генотип *CYP11B2* (-344)C/T, аллель «дикого типа» *F13A1* 103G, негативные аллели *AGT 521T*, *PAI-1*(-675)4G, *AGT 704C*.

При изучении роли регуляторных газов в патогенезе УПР установлено, что показатель продукции сероводорода у женщин с УПР был ниже по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью ( $p=0,001$ ). Продукция сероводорода не зависела от исхода беременности у беременных с УПР ( $p>0,05$ ). Установлено, что развитие ПР в первые 48 ч ассоциировано с более низкими значениями показателя продукции сероводорода ( $p=0,03$ ).

Показатель продукции оксида азота у женщин с УПР был выше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью ( $p=0,001$ ). Была проведена оценка диагностического значения показателя продукции оксида азота при УПР. Разработан способ диагностики угрозы преждевременных родов, согласно которому установлен диагностический параметр содержания нитрат-ионов в цельной периферической венозной крови у женщин в III триместре беременности. Получен патент на изобретение № 2267133 «Способ диагностики угрозы преждевременных родов».

При проведении ретроспективного анализа показателей продукции оксида азота у женщин с разными исходами беременности обнаружено, что при завершении беременности своевременными родами в 77,5% случаев показатели нитрат-ионов снижались (положительная динамика). При завершении беременности преждевременными родами у 87,9% женщин нитрат-ионы в динамике не изменялись или возрастали (отрицательная динамика). Получен патент на изобретение № 2272574 «Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах».

По результатам комплексного морфологического исследования плацент нами установлено, что УПР с исходом в ПР сопровождаются нарушениями имплантации и плацентации в виде аномалий формы (8,7%), краевого прикрепления пуповины (13,1%) и гипоплазии плацент (27,5%). С максимальной частотой (50% случаев) гипоплазия плацент с дефицитом массы более 30% была диагностирована при ПР в 22<sup>0</sup>-33<sup>6</sup> недели гестации. Аномалии прикрепления пупочного канатика при данном исходе беременности сочетались с гипоплазией вартонова студня,

наличием ложных узлов пуповины и извитым ходом сосудов в них.

В плацентах женщин при УПР развиваются расстройства гемоциркуляции, инфекционно-воспалительные изменения и нарушения дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона.

При иммуногистохимическом исследовании образцов плаценты максимальная экспрессия аннексина V выявлена в СТБ терминальных и промежуточных ворсин плацент при УПР с исходом в СР, минимальная с двукратным снижением ИЭ аннексина V - в плацентах при ПР в 22<sup>0</sup>-33<sup>6</sup> недели гестации ( $p=0,001$ ). Немногочисленные редко расположенные DAB позитивные включения аннексина V выявлялись в эпителии ворсинчатого хориона плацент при УПР с исходом в ПР и сопровождалась полуторократным снижением индекса экспрессии аннексина V по сравнению с аналогичным параметром в группе контроля ( $p=0,003$ ) и группе плацент при УПР с исходом в СР ( $p=0,002$ ). Выявленные особенности экспрессии аннексина V в плацентах при различных исходах ПР сочетались с острыми нарушениями гемоциркуляции при ПР в 22<sup>0</sup>-33<sup>6</sup> недели гестации и хроническими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения при ПР в 34<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель гестации.

Гемодинамические нарушения в плацентах женщин с ПР в отличие от плацент при УПР с исходом в СР, сочетались с иммуновоспалительными изменениями.

На ультраструктурном уровне в плацентах женщин при ПР отмечается разрежение слоя микроворсинок, их фрагментация, вакуолизация, некроз и отторжение микровилл в МВП с фокальным и очаговым оголением дистальной поверхности синцитиотрофобласта ворсин вплоть до полного отсутствия микровилл.

При УПР с исходом в ПР происходит срыв адаптации фетоплацентарного комплекса. В результате снижения уровня ключевых компенсаторных факторов (VEGF и eNOS) в плаценте нарушается маточно-плацентарный кровоток с гиповаскуляризацией, склерозом промежуточных и терминальных ворсин с последующим развитием хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, совокупность полученных нами данных свидетельствует о том, что триггером УПР и реализации их в ПР являются воспалительные и сосудистые изменения в плаценте на фоне активации гемостаза и уменьшения тормозящих влияний симпато-адреналовой системы на сократительную активность матки в сочетании с особенностями генотипа (рис.4).



Рис.4. Схема патогенеза угрожающих преждевременных родов

## ВЫВОДЫ

1. По результатам клинко-эпидемиологического исследования установлено, что по данным акушерско-гинекологического анамнеза наиболее значимыми факторами риска УПР, определяемыми в ранние сроки беременности, являются: многоплодная беременность (ОШ 6,70), беременность в результате ЭКО (ОШ 5,74), УПР в анамнезе (ОШ 5,47), лейомиома матки (ОШ 4,51), ПР в анамнезе (ОШ 2,97), бесплодие в анамнезе (ОШ 2,52), генитальный эндометриоз (ОШ 1,98), угрожающий аборт в анамнезе (ОШ 1,88), медицинские аборт (ОШ 1,62) и повторная беременность (ОШ 1,54).

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

По результатам клинического исследования факторами риска СПР у женщин с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и

экстрагенитальной патологии на фоне токолитической терапии являются: вагинит в I триместре (ОШ 16,6), тревожный тип гестационной доминанты (ОШ 4,72), статус безработной у женщины (ОШ 4,72), незарегистрированный брак (ОШ 4,31), применение ВМС (ОШ 3,92), среднее образование (ОШ 3,72), неудовлетворительные бытовые условия семьи (ОШ 3,34), вибрация на рабочем месте (ОШ 3,25), варикозная болезнь (ОШ 3,25), отсутствие контрацепции (ОШ 3,00).

2. У женщин с УПР, независимо от срока беременности, наблюдается снижение активности симпато-адреналовой системы, подтверждающееся показателями ВРС, результатами исследования вызванных кожных симпатических потенциалов, повышением температуры кожи передней брюшной стенки, снижением продукции адреналина и норадреналина.

3. У женщин с УПР увеличены амплитудные и спектральные показатели электрогистерографии по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Установлено, что эффективность токолитической терапии с использованием селективного  $\beta_2$ -адреномиметика (гексопреналина сульфата) ассоциирована с более высокими исходными показателями ЭГГ. У беременных с УПР, у которых развиваются ПР в течение 48 часов от начала токолитической терапии, показатели ЭГГ возрастают в течение первых 2 часов в отличие от женщин, у которых в дальнейшем происходят ПР после 48 часов токолитической терапии или роды в сроке доношенной беременности. Эти изменения не зависят от срока беременности.

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

5. У женщин с УПР чаще, чем в группе женщин с неосложненным течением беременности, в генах системы гемостаза присутствуют аллели *F13A1* 103G и *PAI-1* (-675)4G; в генах, контролирующих состояние сосудистой стенки, - аллели *AGT* 704C и *AGT* 521T и генотип *CYP11B2* (-344)C/T. Установлено отсутствие значимой связи между изученными полиморфизмами генов и исходом беременности при УПР, а также сроком возникновения СПР.

6. У пациенток с УПР наблюдается увеличение концентрации в сыворотке крови конечных продуктов оксида азота и уменьшение концентрации сероводорода по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без осложнений. Более высокая концентрация се-

роводорода выявлялась у беременных с УПР, у которых на фоне токолитической терапии беременность пролонгировалась на 48 часов и более, по сравнению с женщинами, родившими в первые 48 часов.

7. У женщин с УПР и исходом в ПР выявленная гипоплазия плацент, материнские сосудистые поражения на фоне двукратного снижения индекса экспрессии аннексина V и eNOS в сочетании с фетальной мальперфузией и нарушением дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсинчатого хориона составляют структурную основу хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. В плацентах женщин с УПР и исходом в СР определяется компенсаторная гиперплазия терминальных ворсин, капилляров терминальных ворсин, синцитиокапиллярных мембран, а также микровиллей и митохондрий синцитиотрофобласта ворсинчатого хориона. Сочетание компенсаторных процессов с максимальной экспрессией аннексина V и умеренной экспрессией eNOS обеспечивают адекватность метаболических процессов в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод» и пролонгирование беременности.

8. При ПР в 22<sup>0</sup>-33<sup>6</sup> недели гестации выявленный хронический виллузит с нарушением дифференцировки сосудисто - стромального компонента ворсинчатого хориона, гиповаскуляризация ворсин с минимальным индексом экспрессии VEGF-A и аннексина V ассоциированы с развитием хронической суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. При ПР в 34<sup>0</sup>-36<sup>6</sup> недель беременности в плацентах обнаружены материнские и плодовые сосудистые поражения с формированием инфарктов, тромбоза межворсинчатого пространства и фетальной мальперфузии на фоне низкой экспрессии VEGF-A и eNOS.

9. Установлена значимость определения показателей продукции оксида азота, средней температуры кожи передней брюшной стенки, концентрации норадреналина в плазме крови в диагностике УПР. Определена значимость показателей продукции оксида азота и резистентности активного V фактора свертывания крови к активированному протеину C в прогнозировании СПР при УПР.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам женской консультации для формирования групп риска на УПР у беременных, вставших на учет до 12 недель беременности, предлагается учитывать следующие факторы риска: многоплодная беременность, беременность в результате ЭКО, УПР в анамнезе, лейомиома матки, ПР в анамнезе, бесплодие в анамнезе, генитальный эндометриоз, угрожающий аборт в анамнезе, медицинские аборт и повторная беременность. При прогнозировании риска СПР необходимо дополнительно учитывать такие факторы, как рождение беременной недоношенной, табакокурение, отсутствие контрацепции до беременности. Вышеперечисленные факторы следует учитывать при проведении программ прегравидарной подготовки.

2. Для практического использования прогностической модели СПР предлагается программа для ЭВМ (приложение для мобильных устройств на базе Android) «Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель».

3. Врачам акушерских стационаров для формирования группы риска СПР у беременных с УПР со спонтанно наступившей одноплодной беременностью и отсутствием тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии предлагается учитывать следующие факторы риска: вагинит в I триместре, тревожный тип гестационной доминанты, статус безработной у женщины, незарегистрированный брак, применение ВМС, среднее образование, неудовлетворительные бытовые условия семьи, вибрация на рабочем месте, варикозная болезнь, отсутствие контрацепции.

4. Для подтверждения диагноза УПР врачам акушерских стационаров предлагается использовать новые критерии: показатель мощности спектра ВРС  $< 2287 \text{ мс}^2/\text{Гц}$ , средняя температура кожи передней брюшной стенки  $> 32,3^\circ\text{C}$ , содержание нитрат-ионов в цельной периферической венозной крови  $> 1,15 \text{ мМ/л}$ , концентрация адреналина в плазме крови  $\leq 43,8 \text{ нг/мл}$ , концентрация норадреналина в плазме крови  $\leq 167,6 \text{ пг/мл}$  в плазме крови.

5. Для прогнозирования исхода УПР и оценки эффективности токолитической терапии гексопреналина сульфатом врачам акушерских стационаров дополнительно предлагается оценивать биоэлектрическую активность матки при помощи метода ЭГГ. При проведении ЭГГ рекомендуется использовать разработанные нами специальные устройства для фиксации электрических датчиков с учетом срока беременности. Прогнозирование ПР при УПР возможно при увеличении средней амплитуды спектра ЭГГ  $> 1,38$  отн. ед. и полной амплитуды спектра ЭГГ  $> 1,41$  отн. ед. после 2 ч терапии. Для прогнозирования ПР при УПР предлагается использовать лабораторные показатели: резистентность активного V фактора свертывания крови (FVa) к ак-

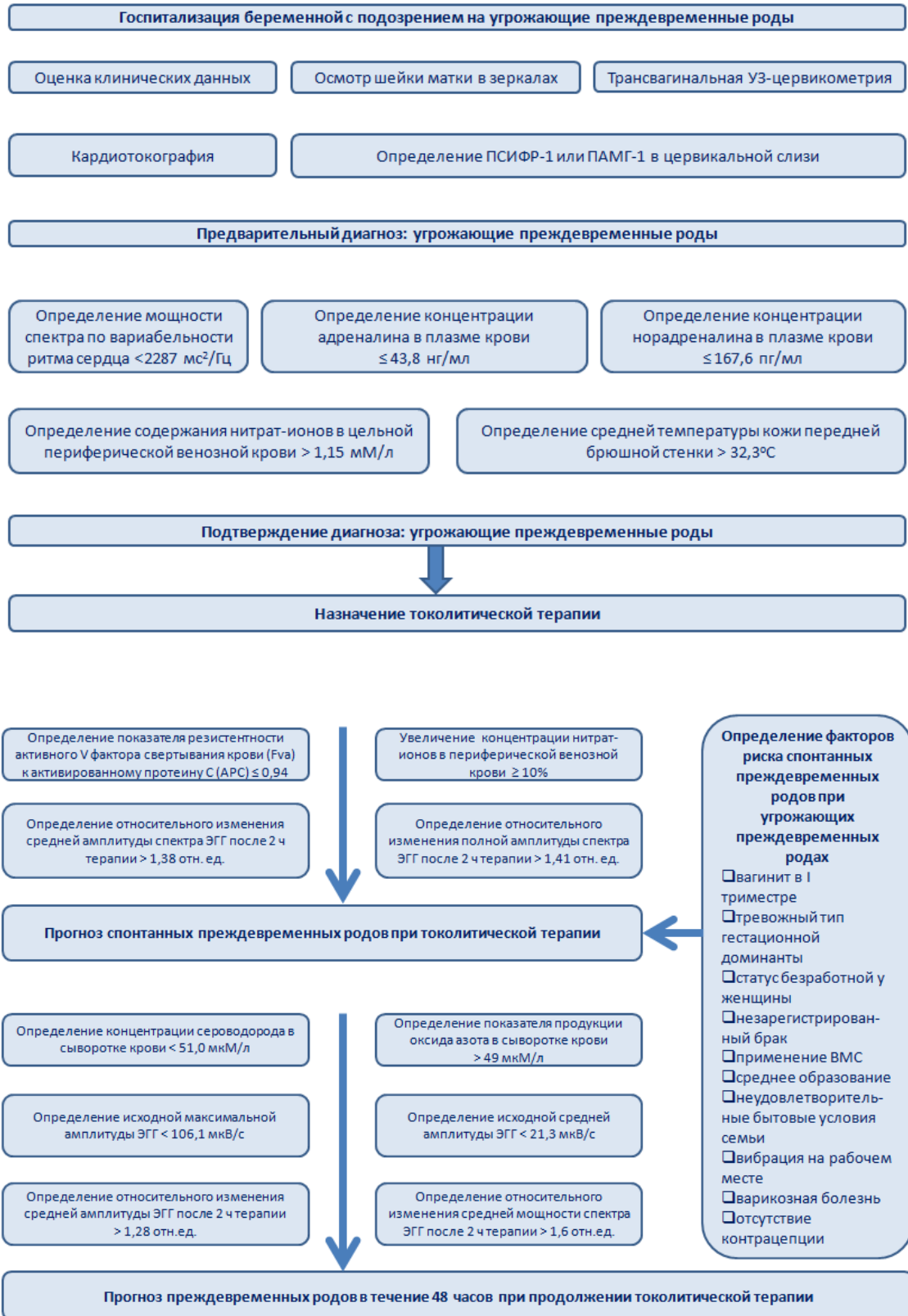
тивированному протеину С (АРС)  $\leq 0,94$  и увеличение концентрации нитрат-ионов в периферической венозной крови в динамике  $\geq 10\%$ . При выполнении одного из этих критериев необходимо рассмотреть возможность продолжения токолитической терапии после 48 часов от ее начала.

6. Увеличение показателей ЭГГ в течение первых 2 часов от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом позволяет прогнозировать ПР в первые 48 часов от начала терапии: относительные изменения средней амплитуды  $> 1,28$  отн.ед. и средней мощности спектра  $> 1,6$  отн.ед. после 2 ч терапии. ПР в течение 48 часов от начала токолитической терапии гексопреналина сульфатом можно прогнозировать при исходно более низких амплитудных показателях ЭГГ: максимальная амплитуда ЭГГ  $< 106,1$  мкВ/с и средняя амплитуда ЭГГ  $< 21,3$  мкВ/с.

7. При анализе результатов патоморфологического исследования плацент у женщин с СПР необходимо обращать внимание на наличие хронического воспаления, и программу прегравидарной подготовки при планировании следующей беременности проводить с учетом определения возбудителей урогенитальных инфекций с последующей терапией, направленной на их эрадикацию.

8. В целях диагностики УПР и прогнозирования СПР предлагается использовать расширенный алгоритм, сочетающий в себе как общепринятые методы, предусмотренные национальными клиническими рекомендациями по ПР, так и разработанные в ходе нашего исследования, способы диагностики УПР и прогнозирования СПР:

## Алгоритм диагностики УПР и прогнозирования СПР



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат	РДС – респираторный дистресс синдром
ВМС – внутриматочная спираль	РКФМ – растворимые комплексы фибриномера
ВНС – вегетативная нервная система	СПР – спонтанные преждевременные роды
ВПГ – вирус простого герпеса	СР – своевременные роды
ВРС – вариабельность ритма сердца	СТБ – синцитиотрофобласт
ВУИ – внутриутробное инфицирование	ТЭМ – трансмиссионная электронная микроскопия
ЖК – женская консультация	УПР – угрожающие преждевременные роды
ЗРП – задержка роста плода	ЦМВ – цитомегаловирус
ИФА – иммуноферментный анализ	ЭГГ – электрогистерография, электрогистерограмма
ИЭ – индекс экспрессии	ДАВ – диаминобензидиновые включения
МВП – межворсинчатые пространства	eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции	NPY – нейропептид Y
ОШ – отношение шансов	VEGF-A – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ПКГД – психологический компонент гестационной доминанты	
ПР – преждевременные роды	
ПЦР – полимеразная цепная реакция	

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Публикации в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России*

1. Назарова, А. О. Медико-социальная характеристика женщин с патологией беременности / А. О. Назарова, Т. С. Проворова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2005. – № 3. – С. 6–8.
2. Закономерности изменения амплитудных характеристик электрогистерограммы у здоровых беременных женщин в третьем триместре / Ю. А. Ляпина, С. Б. Назаров, В. Н. Никаноров, Л. В.

Посисеева, **А. О. Назарова** // Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 100–103.

3. Исследование поверхностной абдоминальной температуры у женщин с угрозой прерывания беременности / С. Б. Назаров, **А. О. Назарова**, В. Н. Никаноров, Л. В. Посисеева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2011-1/00.html>. (дата обращения 05.04.2021).

4. Особенности пищевого поведения беременных женщин / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Н. В. Батрак [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 73–75.

5. Медико-социальная характеристика беременных женщин Иваново / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Н. В. Батрак [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 4. – С. 9–12.

6. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Н. В. Батрак [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 43–48.

7. Социально-гигиеническая характеристика беременных, проживающих в центральной части европейской территории Российской Федерации / А. И. Малышкина, Ю. Н. Жолобов, **А. О. Назарова** [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 32–35.

8. Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, А. А. Козырина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 37–43.

9. Патоморфологические особенности плацент у женщин с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исхода беременности / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Л. В. Кулида [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 4–9.

10. Роль электрогистерографии в диагностике угрожающих преждевременных родов и прогнозировании исхода беременности / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, С. Б. Назаров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/issue/view?id=146>. (дата обращения 05.04.2021).

11. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функций сосудов, у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, **А. О. Назарова** [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2017. – № 3. – С. 82–87.

12. Патоморфологические особенности плацент у женщин с преждевременными родами в зависимости от срока гестации / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Л. В. Кулида [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 23–29.

13. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ю. Н. Жолобов, **А. О. Назарова** [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 11–21.
14. **Назарова, А. О.** Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 9. – С. 82–86.
15. Факторы риска и особенности полиморфизмов генов системы гемостаза матери, для прогнозирования развития геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных / А. В. Будалова, Н. В. Харламова, И. Н. Фетисова, Е. А. Рокотянская, **А. О. Назарова** [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 3. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29838>. (дата обращения 05.04.2021).
16. Факторы риска угрожающих преждевременных родов : результаты клинико-эпидемиологического исследования / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров, Е. Л. Бойко // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 6. – С. 43–48.
17. Патент № 2267133 Российская Федерация, МПК G01 N 33/84. Способ диагностики угрозы преждевременных родов : № 2004106398 : заявлено 04.03.2004 : опубликовано 27.12.2005 / Посисеева Л. В., Назаров С. Б., Борзова Н. Ю., **Назарова А. О.**, Кузьменко Г. Н., Воробьева Ю. С.; заявитель ГУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. – 6 с.
18. Патент № 2272574 Российская Федерация, МПК А61 В10/00 (2006.01), G01 N33/84 (2006.01). Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах : № 2004115059 : заявлено 18.05.2004 : опубликовано 27.03.2006 / Посисеева Л. В., Назаров С. Б., **Назарова А. О.**, Кузьменко Г. Н., Воробьева Ю. С. ; заявитель ГУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова Росздрава». – 6 с.
19. Патент № 77146 Российская Федерация, МПК А 61В 5/04 (2006.01). Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин во втором триместре беременности: № 2008117985/22 : заявлено 05.05.2008 : опубликовано 20.10.2008 / **Назарова А. О.**, Посисеева Л. В., Назаров С. Б., Никаноров В. Н., Ляпина Ю. А. ; заявитель ФГУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий». – 2 с. : ил.
20. Патент № 77147 Российская Федерация, МПК А 61В 5/04 (2006.01). Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин с доношенной беременностью: № 2008117986/22 : заявлено 05.05.2008 : опубл. 20.10.2008 / **Назарова А. О.**, Посисеева Л. В., Назаров С. Б., Никаноров В. Н., Ляпина Ю. А. ; заявитель ФГУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н.

Городкова Росмедтехнологий».. – 2 с. : ил.

21. Патент № 2374984 Российская Федерация, МПК А61 В 5/01 (2006.01). Способ диагностики угрозы прерывания беременности : № 2008122188 : заявлено 02.06.2008 : опубликовано 10.12.2009 / **Назарова А. О.**, Посисеева Л. В., Назаров С. Б., Никаноров В. Н. ; заявитель ФГУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий». – 8 с.

22. Патент № 2630461 Российская Федерация, МПК G01 N 33/48 (2006.01), G01 N 33/49 (2006.01). Способ диагностики угрожающих преждевременных родов : № 2016101941 : заявлено 21.01.2016 : опубликовано 08.09.2017 / Малышкина А. И., Назаров С. Б., **Назарова А. О.**, Козырина А. А., Попова И. Г., Кузьменко Г. Н. ; заявитель ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. – 7 с.

23. Патент № 2630573 Российская Федерация, МПК G01 N 33/86 (2006.01), G01 N 33/48 (2006.01). Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах : № 2016101942 : заявлено 21.01.2016 : опубликовано 11.09.2017 / Малышкина А. И., Назаров С. Б., **Назарова А. О.**, Козырина А. А., Жолобов Ю. Н., Попова И. Г., Кузьменко Г. Н. ; заявитель ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. – 7 с.

24. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020661435. Калькулятор для прогнозирования спонтанных преждевременных родов при сроке беременности до 12 недель : № 2020617391 : заявлено 09.07.2020 : опубликовано 23.09.2020 / **Назарова А. О.**, Малышкина А. И., Назаров С. Б., Назаров Л. С. ; заявитель ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. – 1 с.

#### *Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов*

1. Показатели продукции оксида азота у женщин при нормально протекающей беременности и угрозе преждевременных родов / **А. О. Назарова**, Ю. С. Воробьева, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Мать и дитя : тезисы докладов VI Российского форума (Москва, 12-15 октября 2004 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – Москва, 2004. – С. 143.

2. Особенности функционального состояния эндотелия у женщин в III триместре беременности / Ю. С. Воробьева, Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** [и др.] // Иммунология репродукции : материалы Республиканской научной конференции (Иваново, 11-14 апреля 2005 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации [и др.] – Иваново, 2005. – С. 159.

3. Воробьева, Ю.С. Особенности показателей продукции оксида азота и эндотелиальной функции у женщин с угрозой преждевременных родов / **А. О. Назарова**, Ю. С. Воробьева, И. Г. Попова // Молодая наука – развитию Ивановской области : материалы научной конференции. – Иваново, 2005. – С. 163–165.
4. Особенности самооценки у женщин с угрозой прерывания беременности / Е. В. Гросс, **А. О. Назарова**, В. Н. Никаноров [и др.] // Молодая наука – развитию Ивановской области : материалы научной конференции. – Иваново, 2005. – С. 171–172.
5. Особенности показателей продукции оксида азота и перекисного окисления липидов у женщин с угрозой недонашивания беременности / Л. В. Посисеева, **А. О. Назарова**, Ю. С. Воробьева [и др.] // Современные проблемы материнства и детства : сборник научных трудов, посвященный 25-летию со дня основания института / ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Иваново, 2005. – С. 298–303.
6. Показатели функции эндотелия у женщин при физиологически протекающей беременности и угрозе преждевременных родов / **А. О. Назарова**, Л. В. Посисеева, Ю. С. Воробьева [и др.] // Кардиологические проблемы в акушерстве, гинекологии и перинатологии : материалы республиканской научно – практической конференции (Иваново, 27-29 сентября 2006 г.) / ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Иваново, 2006. – С. 58–61.
7. Особенности процессов терморегуляции у беременных женщин / В. Н. Никаноров, Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии : сборник научных работ и материалов научно-практической конференции молодых ученых, посвященный 75-летию со дня рождения основателя института В.Н. Городкова / ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Иваново, 2007. – С. 76–77.
8. Отдельные показатели биоэлектрической активности матки у женщин в III триместре беременности / Ю. А. Ляпина, В. Н. Никаноров, **А. О. Назарова** [и др.] // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии : сборник научных работ и материалов научно-практической конференции молодых ученых, посвященный 75-летию со дня рождения основателя института В.Н. Городкова / ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт мате-



ринства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Иваново, 2007. – С. 78–79.

9. Никаноров, В.Н. Изменения биоэлектрической активности матки у женщин с угрозой прерывания беременности в III триместре / В. Н. Никаноров, Ю. А. Ляпина, **А. О. Назарова** // Неделя науки – 2008 : материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА / (Иваново, 21-25 апреля 2008 г.) / ИвГМА Минздравсоцразвития России. – Иваново, 2008. – С. 20.

10. Сравнительный анализ показателей терморегуляции у беременных и небеременных женщин / В. Н. Никаноров, Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России (Москва, 30 сентября - 2 октября 2008 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации [и др.]. – М., 2008. – С. 178–179.

11. Изменение амплитудно-частотных характеристик электрогистерограммы при угрозе преждевременных родов / В. Н. Никаноров, Ю. А. Ляпина, С. Б. Назаров, Л. В. Посисеева, **А. О. Назарова** // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. – № 1(25). – С. 501.

12. Новый подход к оценке показателей биоэлектрической активности матки при физиологическом течении беременности и угрозе прерывания / В. Н. Никаноров, Ю. А. Ляпина, С. Б. Назаров, Л. В. Посисеева, **А. О. Назарова** // Молодая семья: здоровье и репродукция, медико-социально-правовая поддержка : материалы межрегиональной научно-практической конференции (Ярославль, 7 мая 2009 г.) / Правительство Ярославской области [и др.]. – Ярославль; Иваново, 2009. – С. 171–173.

13. Особенности вегетативной регуляции при физиологическом течении беременности и угрозе преждевременных родов / В. Н. Никаноров, Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** // Мать и дитя : материалы III регионального научного форума (Саратов, 30 июня-2 июля 2009 г.) / ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий» [и др.]. – Саратов, 2009. – С. 194–195.

14. Биоэлектрическая активность матки по данным наружной многоканальной электрогистерографии у женщин с угрозой прерывания беременности / В. Н. Никаноров, Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** // Мать и дитя : материалы X юбилейного Всероссийского научного форума (Москва, 29 сентября - 2 октября 2009 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова». – Москва, 2009. – С. 141–142.

15. Топографические особенности биоэлектрической активности матки при невынашивании бе-

ременности поздних сроков / Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, В. Н. Никаноров, **А. О. Назарова**, Ю. А. Ляпина // Актуальные проблемы, медицинские и организационные технологии, межведомственная поддержка охраны репродуктивного здоровья населения : материалы межрегиональной научно-практической конференции (Владимир, 24 ноября 2009 г.) / Департамент здравоохранения Владимирской области, ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – Владимир; Иваново, 2009. – С. 108–109.

16. Возможности диагностики вегетативных изменений у женщин с физиологическим течением беременности разных сроков / Л. В. Посисеева, С. Б. Назаров, В. Н. Никаноров, **А. О. Назарова** // Инновации и информационные технологии в диагностической, лечебно-профилактической и учебной работе клиник : материалы научно-практической конференции Центрального федерального округа Российской Федерации с международным участием (Тверь, 10-11 декабря 2009 г.) / Российская академия медицинских наук [и др.]. – Тверь, 2009. – С. 96–97.

17. Bioelektrical activity of the uterus and nitric oxide production while threatening preterm labor / A. Malyshkina, **A. Nazarova**, Yu. Zolobov [et al.] // J. Perinat. Med. – 2013. – Vol. 41, S. 1. – RU231.

18. Содержание сероводорода и оксида азота в крови у здоровых фертильных женщин / **А. О. Назарова**, О. Г. Ситникова, М. М. Клычева [и др.] // Объединенный иммунологический форум : тезисы докладов (Нижний Новгород, 30 июня-5 июля 2013 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 2–3. – С. 157.

19. Содержание сероводорода и оксида азота в крови у женщин при физиологической беременности / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, О. Г. Ситникова [и др.] / Здоровая женщина – здоровый новорожденный : тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии (Санкт-Петербург, 15-16 ноября 2013 г.) // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – Приложение 2. – С. 58.

20. Биоэлектрическая активность матки при беременности : итоги и перспективы / С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, А. А. Козырина // Мать и Дитя : материалы XIV Всероссийского научного форума (Москва, 24-27 сентября 2013 г.) / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2013. – С. 136–137.

21. Полиморфизм генов системы гемостаза и фолатного цикла при невынашивании беременности / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, **А. О. Назарова** [и др.] // Молекулярная диагностика :

сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. 2. (Москва, 18-20 марта 2014 г.) / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2014. – С. 197–198.

22. Социально-гигиеническая характеристика беременных женщин в современных условиях / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, Ю. Н. Жолобов [и др.] // *Мать и Дитя : материалы XV Всероссийского научного форума* (Москва, 23-26 сентября 2014 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. – Москва, 2014. – С. 420–421.

23. Взаимосвязь показателей биоэлектрической активности матки и продукции катехоламинов у женщин при угрожающих преждевременных родах / А. А. Козырина, **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института* / ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Иваново : Изд-во МИК, 2015. – С. 18–22.

24. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и артериальной гипертензии, у женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** [и др.] // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии : сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института* / ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Иваново : МИК, 2015. – С. 22–27.

25. Показатели регуляторных газов крови и адренореактивности у женщин с физиологической беременностью и угрозой преждевременных родов / А. А. Козырина, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** [и др.] // *Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья*. – 2015. – № 2. – С. 161.

26. Особенности нейроэндокринной регуляции у женщин с угрожающими преждевременными родами / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, А. А. Козырина [и др.] // *Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы III межрегиональной научно-практической конференции врачей ЦФО с международным участием, посвященной 85-летию ИвГМА* (Иваново, 23-24 ноября 2015 г.) / ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России [и др.]. – Иваново, 2015. – С. 170–171.

27. Стандартизация метода исследования биоэлектрической активности матки / С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, А. А. Козырина / Здоровая женщина - здоровый новорожденный : тезисы IX междисциплинарной всероссийской конференции с международным участием по акушерству, перинатологии, неонатологии (Санкт-Петербург, 23-24 июня 2016 г.) // Трансляционная Медицина. – 2016. – Приложение № 4. – С. 30–31.

28. Малышкина, А.И. Факторы риска преждевременных родов в современных условиях / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Ю. Н. Жолобов // Мать и Дитя : материалы IX Регионального научно-образовательного форума (Москва, 28-30 июня 2016 г.) / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.Н. Кулакова» Минздрава России [и др.]. – Москва, 2016. – С. 40–42.

29. Патоморфологические изменения в плацентах у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Л. В. Кулида [и др.] // Мать и Дитя : материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума (Москва, 27-30 сентября 2016 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2016. – С. 67.

30. Полиморфизм гена коагуляционного фактора крови FVII у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ю. Н. Жолобов, **А. О. Назарова** [и др.] // Мать и Дитя : материалы XVII Всероссийского научно-образовательного форума (Москва, 27-30 сентября 2016 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – М., 2016. – С. 68.

31. Особенности полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, И. Н. Фетисова [и др.] // Гемостаз и репродукция : сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 27-29 марта 2017 г.) / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 26–28.

32. Определение показателя резистентности фактора VA к активированному протеину C у женщин с угрожающими преждевременными родами / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров [и др.] // Микроциркуляция и гемореология : материалы XI международной научной конференции (Ярославль, 3-5 июля 2017 г.) / Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского [и др.]. – Ярославль : Изд-во ЯГПУ им. К.Д. Ушинского, 2017. – С. 103.

33. Способ объективной диагностики угрожающих преждевременных родов / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, С. Б. Назаров [и др.] // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 203–206.
34. Социально-биологические особенности женщин с угрожающими преждевременными родами / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, Ю. Н. Жолобов, С. Б. Назаров // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами : материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иваново, 27-28 ноября 2017 г.) / ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России [и др.]. – Иваново, 2017. – С. 29–31.
35. Особенности полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова [и др.] // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Иваново, 27-28 ноября 2017 г.) / ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России [и др.]. – Иваново, 2017. – С. 31–33.
36. Генетические факторы риска преждевременных родов / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, Ю. Н. Жолобов, **А. О. Назарова** [и др.] // Мать и Дитя : материалы X Юбилейного регионального научно-образовательного форума (Геленджик, 28-30 июня 2017 г.) / ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России [и др.]. – Геленджик, 2017. – С. 88–89.
37. Новый подход к исследованию сократительной активности матки у беременных женщин / С. Б. Назаров, А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, А. А. Козырина // Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова (Воронеж, 18-22 сентября 2017 г.) / Российская академия наук [и др.]. – Воронеж : Издательство «ИСТОКИ», 2017. – С. 2382–2383.
38. Преждевременные роды : изучение сократительной активности матки / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, А. А. Козырина, С. Б. Назаров // Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 16-19 января 2018 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2018. – С. 280–281.
39. Смирнова, Д. В. Медико-социальные факторы риска угрожающих преждевременных родов / Д. В. Смирнова, **А. О. Назарова** // Молодежь, наука, медицина : тезисы 65-й Всероссийской

межвузовской студенческой научной конференции с международным участием (Тверь, 17-18 апреля 2019 г.) / ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. – Тверь : Тверской госуд. мед. ун-т, 2019. – С. 223.

40. Патоморфологические особенности плацент у женщин с преждевременными родами / А. И. Малышкина, **А. О. Назарова**, Л. В. Кулида [и др.] / Тезисы Первого национального конгресса с международным участием ЛАБРИН 2019 (Москва, 22-23 апреля 2019 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – Приложение. – С. 41.

41. Особенности показателей гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами / С. Б. Назаров, **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина [и др.] // Российский Форум по тромбозу и гемостазу совместно с X (юбилейной) Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии : сборник материалов (8-10 октября 2020 г.) / Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу. – Москва, 2020. – С. 209.

42. Особенности распределения генотипов по генам системы гемостаза и сосудистой стенки у женщин с физиологическим течением беременности в популяции Ивановской области / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова [и др.] // Геномная медицина в пренатальной диагностике, генетическом паспорте и в генной терапии : сборник научных трудов / под ред. В. С. Баранова, А. С. Глотова (Санкт-Петербург, 12-13 ноября 2020г.) / Министерство науки и высшего образования Российской Федерации [и др.]. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 82–88.

43. Патоморфологические параметры фетоплацентарной недостаточности при различных исходах угрожающих преждевременных родов / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, Л. В. Кулида, С. Б. Назаров // Здоровые дети - будущее страны : материалы IV Национального конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 28 октября 2020 г.) / ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 242–243.

44. Особенности экспрессии аннексина V в плацентах при угрожающих преждевременных родах в зависимости от исхода беременности / Л. В. Кулида, **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 44–45.

45. Анализ экспрессии эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы в плаценте при ранних и поздних преждевременных родах / Л. В. Кулида, **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 янва-

ря 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 45–46.

46. Особенности распределения генотипических частот генов системы гемостаза и сосудистой стенки у женщин с нормально протекающей беременностью и с угрожающими преждевременными родами / **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова [и др.] // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 50–51.

47. Ультраструктурные изменения ворсин хориона в плацентах женщин при угрожающих преждевременных родах с исходом в ранние и поздние преждевременные роды / Л. П. Перетятко, Л. В. Кулида, **А. О. Назарова** [и др.] // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 58–59.

48. Роль молекулярно-генетических маркеров для прогнозирования угрожающих преждевременных родов / И. Н. Фетисова, **А. О. Назарова**, А. И. Малышкина [и др.] // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – М., 2021. – С. 73–74.

49. Назаров, С. Б. Поверхностная абдоминальная температура у женщин с угрожающими преждевременными родами / С. Б. Назаров, **А. О. Назарова** // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 92–93.

50. **Назарова, А. О.** Особенности вариабельности сердечного ритма у женщин с угрожающими преждевременными родами / А. О. Назарова, С. Б. Назаров // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 19-21 января 2021 г.) / Министерство здравоохранения Российской Федерации [и др.]. – Москва, 2021. – С. 94–95.