

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Азоева Эвелина Лазаревна

**Беременность, роды и состояние новорожденных  
при высоком риске пренатального скрининга**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Самчук Петр Михайлович

Москва – 2021

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	14
<b>1.1 Применение показателей биохимического скрининга в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности</b> .....	14
<b>1.2 Характеристика биохимических маркеров пренатального скрининга</b> .....	17
<b>1.3 Характеристика ультразвуковых маркеров пренатального скрининга</b> .....	21
<b>1.4 Алгоритм проведения пренатального скрининга I и II триместра беременности</b> .....	21
<b>1.5 Прогнозирование осложнений беременности по результатам биохимического скрининга</b> .....	22
<b>1.6 Факторы роста как маркеры прогнозирования акушерских осложнений</b> .....	25
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	31
<b>2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациенток</b> ...	31
<b>2.2 Методы исследования</b> .....	37
<b>2.2.1 Клинико-статистический анализ</b> .....	37
<b>2.2.2 Лабораторные методы исследования</b> .....	38
<b>2.2.3 Ультразвуковое исследование</b> .....	38
<b>2.2.3.1 Ультразвуковое исследование в 1 триместре с использованием модульной программы Astraia</b> .....	39
<b>2.2.4 Допплерографическое исследование кровотока в маточно-фето-плацентарном комплексе</b> .....	44
<b>2.2.5 Кардиотокография плода</b> .....	45
<b>2.3 Оценка состояния новорожденных</b> .....	48
<b>2.4 Патогистологическое исследование последа</b> .....	48
<b>2.5 Статистическая обработка</b> .....	50
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> ...	52
<b>3.1 Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин</b> .....	52
<b>3.2 Результаты пренатального скрининга в 1 триместре беременности</b> .....	60
<b>3.3 Особенности течения беременности в 1 триместре беременности (до 13 недель)</b> .....	62
<b>3.4 Особенности течения беременности во 2 триместре беременности (13-27 недель)</b> .....	64
<b>3.5 Особенности течения беременности в 3 триместре беременности (с 28 недели)</b> .....	68
<b>3.6 Фетальные потери и реализация рисков по развитию ПЭ, ЗРП, ПР</b> .....	72

<b>3.7 Особенности течения родов, их исходы, особенности течения послеродового периода.....</b>	<b>76</b>
<b>3.8 Особенности состояния новорожденных.....</b>	<b>83</b>
<b>3.9 Особенности морфологического и гистологического строения последа.....</b>	<b>87</b>
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>89</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>109</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>112</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>117</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Прогнозирование неблагоприятного течения беременности по результатам ранних скрининговых обследований является актуальной и сложной проблемой перинатального периода [1, 172]. Внедрение в практику специфических и чувствительных методов, одним из которых является первый комбинированный биохимический скрининг, позволяют прогнозировать развитие некоторых осложнений при беременности [60]. На показатели пренатального скрининга (ПС), который проводится в 1-м триместре беременности (11 недель - 13 недель и 6 дней), могут оказывать влияние множество факторов, существующих в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности до выполнения исследования [166].

Отмечено, что возраст женщины достоверно влияет на степень акушерского риска, беременность в возрасте 15-19 лет сопряжена с повышенным риском анемии, преждевременных родов (ПР) и преэклампсии (ПЭ) в сравнении с возрастом 20–35 лет [82]. Женщины старше 35 лет подвержены риску ПР, задержки роста плода (ЗРП), артериальной гипертензии (АГ), гестационного диабета (ГД), предлежания и отслойки плаценты (ОП) [56].

Массу тела женщин связывают с осложнениями беременности. При индексе массы тела (ИМТ) более  $30 \text{ кг/м}^2$  и менее  $18 \text{ кг/м}^2$  снижается частота наступления беременности [133]. Гипертоническая болезнь (ГБ) - наиболее часто диагностируемое экстрагенитальное заболевание (ЭГЗ) в практике акушера-гинеколога, является фактором риска развития ПЭ, ЗРП, ПР, ОП [179]. Распространённость анемии у небеременных женщин в настоящее время превышает более 20% случаев [57], диагностированная в I триместре, тяжёлая железодефицитная анемия достоверно повышает риск ЗРП, вероятность ПР, низкую оценку по Апгар [58].

Нарушение менструального цикла (НМЦ) может быть главным проявлением некоторых эндокринных расстройств, в частности нарушения функции щитовидной железы (НФЩЖ) [106, 210], которая часто ассоциирована с акушерскими и перинатальными осложнениями [123]. Заболевания щитовидной железы ухудшают прогноз уже наступившей беременности, повышая риск невынашивания [124]. Во время беременности у каждой 3 пациентки с хроническим пиелонефритом (ХП) происходит обострение [70], острый инфекционный процесс влечет невынашивание, инфицирование плода, акушерские осложнения воспалительного характера, неонатальную гибель [218, 187].

Существующие в настоящее время методы диагностики и лечения, кардинально не снижают частоту развившихся акушерских и перинатальных осложнений. Важным направлением преодоления сложившейся ситуации является разработка и внедрение в практику специфических и чувствительных методов, позволяющих прогнозировать развитие осложнений при беременности [1, 172, 160], выявлять пациенток группы риска по развитию хромосомных aberrаций (ХА) у плода [166] и определять риски развития таких осложнений как плацентарная недостаточность (ПН), преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды (ПР) [16]. Пренатальный скрининг I триместра по прогнозированию рисков, включающий определение сывороточных уровней свободной  $\beta$ -единицы ХГЧ, гликопротеина РАРР-А - ассоциированный с беременностью плазменный белок - А [14, 67], толщины воротникового пространства (ТВП) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [208] и возраст матери, дает возможность повысить эффективность метода до 85-90% [203, 123]. Дополнительное включение в программу выявления носовой кости увеличивает чувствительность метода до 95% [167, 82]. Стабильно низкие уровни эндогенного ХГЧ в I триместре, свидетельствуют о возможном формировании ПН и ЗРП [56]. При снижении уровня ХГЧ в крови матери ЗРП развивается в 45,5% случаев, а беременность прерывается в 23,7% [133]. Максимально продукция РАРР-А снижается при

трисомии на 10-11 неделе (до 0,5 МоМ) и таких осложнениях, как ПЭ, ПН, ПР и ЗРП [179, 57, 58, 106, 210].

Маркеры биохимического скрининга имеют плодовое происхождение, продуцируются цитотрофобластом, изменение их синтеза на этапах ранней плацентации может служить ранним маркером риска таких осложнений как ПН, ПЭ, ЗРП и ПР [20], числа фетальных потерь [70]. Снижение уровней РАРР-А (<0,4 МоМ) и/или  $\beta$ -ХГЧ (<0,5 МоМ) в I триместре ассоциируется с неблагоприятными акушерскими исходами вне зависимости от проводимой терапии [218]. Показано, что значительное повышение частоты ПР (на 33%), ЗРП (на 30%), внутриутробной гибели плода (на 20%) отмечено у пациенток со сниженной продукцией РАРР-А в I триместре, а с уровнем РАРР-А от 0,53 до 1,08 МоМ в дальнейшем развивается ПЭ [187].

При установлении факта беременности большинство технологий по предупреждению неблагоприятных исходов неэффективны, необходима прегравидарная подготовка (ПП), направленная на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции женщины [16] и снижению уровня материнской, перинатальной смертности и заболеваемости; частоты преждевременных родов (ПР); самопроизвольных аборт (СА) [14, 67, 208, 167].

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время недостаточно изучено влияние материнских факторов, выявленных в прегравидарном периоде и ранних сроках беременности, на показатели повышения рисков пренатальной диагностики по развитию - ХА, ПЭ, ЗРП, ПР.

Целесообразными являются исследования по изучению прогностической значимости маркеров биохимического скрининга не только для определения риска ХА у плода, но и для формирования групп, беременность у которых с высокой вероятностью может осложниться развитием ПЭ, ПН, ЗРП и ПР.

Важно решить, как влияют высокие риски по развитию ХА, ПЭ, ЗРП, ПР, рассчитанные при пренатальном скрининге 1-го триместра, на реальное течение беременности, и наши возможности в снижении частоты и выраженности осложнений гестации.

### **Цель исследования**

Изучить особенности течения беременности, родов, состояния новорожденных при высоком риске пренатального скрининга по развитию ХА, ПЭ, ЗРП, ПР, оцененного с помощью программно-аппаратного акушерского комплекса.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние материнских репродуктивных факторов в прегравидарном периоде и ранних сроках гестации на показатели риска по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов по результатам первого пренатального скрининга с помощью программно-аппаратного акушерского модуля Астрайя (Astraia Obstetrics).

2. Изучить особенности течения беременности в группах женщин высокого риска по развитию хромосомных аномалий у плода, преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов при проведении пренатального скрининга 1-го триместра.

3. Оценить течение родов, их исход, состояние новорожденных при «высоких» рисках пренатального скрининга при одноплодной беременности.

4. Оценить осложнения беременности в подгруппе с высоким риском по развитию хромосомных аномалий после антенатального исключения хромосомной патологии.

5. Оценить эффективность профилактического назначения ацетилсалициловой кислоты в группах высокого риска по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода на снижение частоты гестационных осложнений.

### **Научная новизна**

Впервые предпринята попытка определить некоторые индикаторные материнские заболевания (факторы) в прегравидарном периоде и ранних сроках гестации, влияющих на уровень «риска» - прогнозирования ХА, ПЭ, ЗРП и ПР, что следует учитывать при подготовке женщин к беременности.

В результате проведенного исследования выявлены гестационные осложнения (по триместрам), течения родов, состояния новорожденных в зависимости от риска пренатального скрининга (ХА, ПЭ, ЗРП, ПР).

Впервые изучены особенности течения беременности, родов, состояние новорожденных в подгруппе женщин с высоким риском хромосомных аномалий плода (ХА), которые были исключены антенатально и/или после родов. Полученные результаты исследования позволяют, после исключения ХА у плода, отнести этих беременных в «группу риска» по развитию таких гестационных осложнений, как ПН, УПР, ЗРП, ПЭ.

Показано снижение частоты ПЭ и ЗРП в группе беременных высокого риска по развитию ХА, ПЭ, ЗРП и ПР, которые принимали ацетилсалициловую кислоту с профилактической целью.

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

Данные, полученные при проведении исследования, позволяют расширить современные представления о влиянии выявленной у пациенток соматической патологии, опухолей яичников, выкидышей, медицинских абортов и преждевременных родов в анамнезе, миомы матки при беременности, угрозы выкидыша, кровотечения, приема препаратов

прогестерона в 1-м триместре, на показатели высокого риска пренатального скрининга при использовании стандартных биохимических и ультразвуковых маркеров и расчетов по программе Астраиа (Astraia Obstetrics).

Результаты данного исследования позволяют при определении высокого риска по развитию ХА плода, ПЭ, ЗРП, ПР, оцененного при проведении пренатального скрининга 1-го триместра с помощью модуля Astraia Obstetrics, сформировать группу беременных по осложненному течению гестационного периода. Проводимый интенсивный мониторинг матери и плода у этих беременных дает возможность диагностировать осложнения на раннем этапе, а своевременно начатая профилактика и терапия позволяет предотвратить развитие серьезных осложнений.

### **Методология и методы исследования**

Основным методологическим принципом выполненного исследования, явился комплексный подход к оценке «высокого» риска пренатальной диагностики, влияния на него материнских факторов, возможности ранней диагностики осложнений и предотвращения развития серьезных осложнений своевременно начатой профилактикой.

В клиническое исследование, выполненное за период 2017 – 2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), в Филиале Государственного бюджетного учреждения здравоохранения “Городской клинической больнице имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы”, было включено 443 случая беременности и родов у женщин с одноплодной беременностью, а также состояния их новорожденных, которым была проведена пренатальная диагностика и общее клинико-лабораторное исследование регламентированное приказом МЗ РФ - Приказ Министерства

здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н (действующий до 31.12.2020г) с использованием специального модуля Астрайя Акушерство (Astraia Obstetrics, Version 1.25.2.77730.5154), который содержит новейший алгоритм расчета риска трисомии 21, 18 и 13, задержки роста плода до 37 нед. и преждевременных родов до 34 недель, а также риск ПЭ до 34-37 недель беременности (Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 N 600 (ред. от 12.03.2015) «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка»). Исследования для расчета рисков проводились с информированного согласия беременной женщины. Все женщины были разделены на 2 основные клинические группы: 1-я группа - пациентки с высоким риском по хромосомным аномалиям развития у плода, по развитию ПЭ, ЗР и ПР; 2-я группа - пациентки с низким риском по развитию ХА у плода, ПЭ, ЗРП, ПР.

При расчете рисков в программе Astraia Obstetrics оценивались: данные анамнеза беременной; ИМТ (вес, кг / рост, м<sup>2</sup>) и среднее артериальное давление (АД); УЗИ проводилось на аппаратах: ALOKA PROSOUND α 6 (Hitachi Aloka Medical, Ltd., Япония), APLIO 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), GE Healthcare Voluson E6 (GE, США); определение в сыворотке крови бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (βХГЧ), протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А, Pregnancy-associated Plasma Protein-A), и плацентарного фактора роста человека (PIGF, Placental Growth Factor). Эти показатели определялись методом иммуноферментного анализа на аппарате AutoDELFIA (PerkinElmer, США) в лаборатории пренатального биохимического скрининга в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы».

Рассчитывался базовый риск и индивидуальный риск по развитию ХА и индивидуальный риск по развитию ПЭ, ЗРП и ПР. В зависимости от уровня

риска все пациентки были разделены на группу низкого риска по любому из четырех оцениваемых (частота 1 : 101 ниже) и высокого риска (частота 1 : 100 и выше).

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США). При сравнении качественных признаков применяли метод  $\chi^2$  Пирсона и метод Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили путем определением коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи считалась сильной при  $r > 0,7$ ; средней при  $r = 0,69 - 0,3$ ; слабой при  $r < 0,3$ . Статистически значимыми считали различия в частотах при уровне значимости  $p < 0,05$ , так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Материнские факторы, имеющие место в прегравидарном периоде и на ранних сроках беременности, влияют на повышение уровня показателей риска пренатального скрининга.

2. Беременных с «высоким» риском ХА у плода, после антенатального исключения этой патологии, следует отнести в группу по гестационным осложнениям, ввиду высокой частоты УПБ, ЗРП, ПЭ у этих пациенток.

3. Профилактический прием ацетилсалициловой кислоты снижал частоту ПЭ и ЗРП в группе «высокого» риска, определенного при пренатальном скрининге в 1 триместре.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в ходе исследования результатов определяется достаточным объемом клинического материала и современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины.

Получен акт проверки первичной документации с указанием того, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены автором лично. Автором лично написан текст диссертационной работы.

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции по акушерству и гинекологии с международным участием «Снегиревские чтения», 2016, 2017 года; на форуме «Мать и Дитя» - 2018, 2019, 2020 года.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 11 марта 2021 года (протокол № 7). Диссертация рекомендована к защите.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют формуле специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

### **Личное участие автора в выполнении данной работы**

Автор выполнил литературный обзор по отечественным и зарубежным источникам, отвечающим диссертационному исследованию, сформулировал цель и задачи работы. Автору принадлежит ведущая роль в выборе алгоритма исследования, анализа и обобщения полученных данных. Лично набирал группу пациенток для исследования, составлял компьютерную базу данных, провел аналитическую и статистическую обработку полученных данных. Вклад автора, является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от постановки цели и задач, и их реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований включены в программу практических занятий, лекционного курса кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); используются в лечебно-диагностической работе Филиала городской клинической больницы имени В.В. Вересаева, Департамента здравоохранения города Москвы.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав: обзора литературы (глава 1), методов обследования и клинической характеристики обследованных беременных (глава 2), результатов собственного исследования (глава 3), обсуждение полученных результатов (глава 4), а также выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 225 источников, в том числе – иностранных авторов 142. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 54 таблицами и 4 рисунками.

## **Публикации результатов работы**

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в SCOPUS; 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации; 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских конференций.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Применение показателей биохимического скрининга в прогнозировании неблагоприятных исходов беременности**

Коренное улучшение демографической ситуации является стратегической целью обеспечения национальной безопасности в области повышения качества жизни российских граждан (Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года). Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 606 «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации» [72] Правительству России поручено обеспечить к 2018 году повышение суммарного коэффициента рождаемости до 1,753 и увеличение ожидаемой продолжительности жизни в Российской Федерации до 74 лет.

Концепция развития здравоохранения предусматривает до 2025 года снижение материнской смертности не менее чем в 2 раза, укрепление репродуктивного здоровья населения и повышению рождаемости ежегодно не менее чем на 2% (Указ Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351) [73]. Таким образом, само государство ориентирует научно-исследовательское сообщество на поиск, разработку и внедрение наиболее эффективных способов решения существующих демографических проблем, в том числе, в сфере охраны материнства и детства.

Проведение непрерывного медицинского образования врачей, внедрение новых методов диагностики и лечения, кардинально не снижает частоту развития акушерских и перинатальных осложнений. Возможным способом преодоления сложившейся, является разработка и внедрение в практику специфических и чувствительных методов позволяет прогнозировать развитие осложнений при беременности [6, 10, 12, 27, 30,

104]. Одним из них является комбинированный биохимический скрининг, начальное предназначение которого являлось выявление пациенток группы риска по развитию хромосомных аббераций у плода, а дополнительно – определение риска развития акушерских осложнений.

Скрининг [23, 188] – это идентификация не распознанного ранее заболевания или фактора риска путем опроса, физикального или лабораторного обследования, проведенного с помощью доступных и быстро выполнимых процедур. Метод является доступным и высокочувствительным для предварительного обследования большого количества пациентов [201].

Возможность прогнозирования неблагоприятных исходов при беременности по результатам ранних скрининговых обследований является одной из самых актуальных и сложных проблем перинатального периода. Несмотря на активное развитие современной перинатальной медицины, сохраняется стабильной частота таких акушерских осложнений как плацентарная недостаточность, преэклампсия и преждевременные роды [19, 21, 23].

Профили скрининговых исследований, проводимых у беременных, прежде всего, направлены на выявление пациенток с высоким риском развития у плода хромосомных аббераций (трисомия 13-й, 18-й и 21-й пар хромосом) [182]. В Российской Федерации, согласно приказу № 457 и № 572н МЗ РФ и № 600 [57], система пренатальной диагностики включает обязательное трехкратное УЗИ в 11-14, 18-21 и 30-34 недели и проведение биохимического скрининга в 11-14 и/или 16-18 недель [29]. Пренатальный скрининг I триместра включает двойной тест с определением сывороточных уровней свободной  $\beta$ -единицы ХГЧ и РАРР-А. Скрининг II триместра основан на оценке концентраций АФП, общего ХГЧ и свободного эстриола [30, 189, 190]. Комбинированный скрининг состоит из расчета базового риска по возрасту с последующей коррекцией его данных с учетом биохимических маркеров и результатов УЗИ [84].

Проведение скрининга позволяет заподозрить, а в дальнейшем диагностировать искомое заболевание на ранней стадии его развития, однако любой скрининг имеет определенные ограничения, в частности его отрицательный результат не является гарантией отсутствия заболевания, точно так же, как положительный результат не свидетельствует о его наличии патологии в 100% [183].

В начале 90-х годов было показано, что избыточность случаев кожной складки у плода при синдроме Дауна может быть визуализирована при ультразвуковом исследовании в виде увеличения толщины воротникового пространства уже в конце 3 месяца внутриутробной жизни. Скрининг трисомии 21, основанный на определении только толщины воротникового пространства и возраста матери, дает возможность выявить 75% плодов с хромосомной патологией при частоте ложноположительных результатов в 5% [156, 160, 164]. Включение в протокол скрининга исследования уровня РАРР-А и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ повышает эффективность метода до 85–90%. В 2001 году было показано, что в период с 10 по 13-ю недели беременности у 60–70% плодов при трисомии 21 носовые кости не визуализируются. Включение данного маркера в программу комбинированного скрининга позволяет увеличивать чувствительность метода до 95% [97, 98, 111, 119, 189]. Измерение уровня белков и гормонов фетоплацентарной системы является одним из основных методов оценки состояния плода, так как оно осуществимо с ранних сроков беременности, методически удобно, достоверно и позволяет проводить динамическое объективное наблюдение [102, 107, 206].

Исследование маркеров проводится в строго декретированные сроки и в определенной комбинации. Изменение содержания только одного из изучаемых показателей не всегда свидетельствует о наличии у плода патологии [125]. Уровень рассматриваемых маркерных белков в сыворотке крови беременных широко варьируется в связи с применением различных реагентов и методов исследования. С целью осуществления преемственности

с 1976 года результаты пренатального скрининга выражают не в абсолютных числах, а в МоМ (multiples of median). В практику была введена относительная величина уровня маркера, равная его концентрации, деленной на медиану (норму) для данного срока беременности [95, 109, 146, 150]. Медиана - среднее значение маркера для каждого конкретного срока нормально протекающей беременности. Медианы определяются с помощью статистического анализа, примененного к множеству исследований, сгруппированных по срокам беременности. Ориентировочными референсными значениями для медиан являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [150, 151, 155].

## **1.2 Характеристика биохимических маркеров пренатального скрининга**

К маркерным сывороточным белкам, отклонения которых позволяют сформировать группу беременных высокого риска по рождению детей с хромосомными нарушениями относятся PAPP-A,  $\alpha$ -фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и его свободная  $\beta$ -субъединица, и свободный (неконъюгированный) эстриол (Е3). Концентрации исследуемых показателей изучают с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [109, 111].

$\beta$ -ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человеческого) - гликопротеид с молекулярной массой около 40 кДа, состоящий из 2-х субъединиц - альфа и бета [201, 202]. Гормон появляется на 9-й день после овуляторного пика ЛГ, то есть примерно через сутки после имплантации оплодотворенной яйцеклетки. ХГЧ начинает синтезироваться клетками трофобласта на стадии бластоцисты и может быть обнаружен в крови на 5-6-й день после оплодотворения у 60% женщин, а на 10-11-й - у 100%. Секреция  $\beta$ -ХГЧ бластоцистами начинается на 7 день и достигает максимума на 10-й день [23, 26, 31].

Начиная с 8-го дня гестации, концентрация гормона неуклонно растет, удваиваясь каждые 1,7-2,2 дня на протяжении первых 30 дней и достигает пика к 8-10 неделе беременности. В результате дифференцировки цитотрофобласта и образования плаценты уровень ХГЧ в крови снижается после 10 недели и остается примерно на одном уровне до родов (5000-50000 МЕ/л) с небольшим подъемом на 33-35 неделе. Свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ выявляется в крови женщины в течение всей беременности, при этом соотношение концентраций  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц ХГЧ меняется с увеличением срока, достигая к родам пропорции 12 к 1 [222].

Синтез ХГЧ теснейшим образом связан с дифференциацией трофобласта и значительно возрастает при напряженности компенсаторных механизмов. Согласно последним исследованиям, при наличии хромосомных аномалий, в I триместре уровень свободного  $\beta$ -ХГЧ повышается быстрее, чем уровень общего ХГЧ, поэтому именно этот показатель используется для пренатального скрининга. Во II триместре с одинаковой информативностью может быть использовано определение как общего ХГЧ, так и его свободной  $\beta$ -субъединицы [128].

Установлено, что при трисомии 21 содержание  $\beta$ -ХГЧ в крови существенно повышено уже в I триместре. Медиана свободного  $\beta$ -ХГЧ в тканях при трисомии 21 значительно выше, а при трисомии 18 ниже нормы. При синдроме Эдвардса стабильно низкие уровни эндогенного ХГЧ отражают нарушение процессов дифференцировки цитотрофобласта и свидетельствуют о возможном формировании плацентарной недостаточности и задержки роста плода (ЗРП) [80, 162].

Важнейшей функцией ХГЧ является стимуляция синтеза стероидных гормонов в желтом теле и в плаценте. Предполагается, что он влияет на экспрессию ферментов, участвующих в стероидогенезе и активирует синтез отдельных неферментативных белковых фракций [85]. По данным ряда авторов, ХГЧ играет защитную роль, предотвращая отторжение эмбриона [81, 126]. Доказано, что уровень гормона на ранних этапах развития плода

может служить прогностическим критерием дальнейшего течения беременности. При уровне ХГЧ ниже 10-й перцентили СЗРП развивается в 45,5% случаев, а беременность прерывается в 23,7% [42, 88, 89, 94].

В 1974 году в крови у беременных был обнаружен гликопротеин, получивший название PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A - ассоциированный с беременностью плазменный белок А) [85, 198]. PAPP-A относится к металлоцинковому суперсемейству металлопротеиназ. Для него характерно постоянное нарастание концентрации в сыворотке крови от 0,05 мкг/мл в период имплантации до 100-150 мкг/мл к моменту родов [117, 215]. После родов концентрация PAPP-A падает до нуля в течение трех суток [122]. На ранних этапах беременности синтез белка происходит в цитотрофобласте, а к концу I триместра основным местом его продукции становится децидуальная ткань, где белок регулирует процессы клеточного роста и межтканевых отношений [139, 181]. Нормальное содержание протеина в I триместре ассоциировано с благоприятными перинатальными исходами в 99% случаев. При хромосомных аномалиях концентрация PAPP-A в первом и в начале II триместра существенно снижается, причем наиболее выражено это происходит на 10-11 неделе (до 0,5 МоМ) [127]. Максимально продукция PAPP-A снижается при трисомиях 13, 18, 21 и, в меньшей степени, при анеуплоидиях по половым хромосомам и трисомии 22 [220]. Кроме того, снижение уровня PAPP-A выявлено при таких осложнениях, как преэклампсия, ПН, преждевременные роды, ЗРП [162, 183, 184, 200].

Обнаружена прямая корреляция между массой тела новорожденных и уровнем PAPP-A [170]. Снижение уровня PAPP-A является следствием дефектов образования и/или функционирования синцитиотрофобласта, что приводит к формированию плацентарной недостаточности и, как следствие, преэклампсии и преждевременным родам [141, 204].

АФП (альфа-фетопротеин) - специфический fetalный а-глобулин с молекулярным весом 65-70 кДа. Первоначально АФП вырабатывается желточным мешком, а с 13 недели печенью плода. Во время

физиологической беременности уровень АФП в амниотической жидкости неуклонно снижается, а в материнской сыворотке возрастает [74]. Значимым принято считать повышение уровня АФП в 2,5 раза и более от среднего значения для конкретного срока беременности, что свидетельствует о высоком риске развития целого ряда осложнений беременности [69, 91, 92].

Свободный (неконъюгированный) эстриол (Е3) - плацентарный стероидный гормон с молекулярной массой 288,4 Да. Во время беременности в образовании свободного эстриола принимают участие печень, надпочечники плода и плацента. 90% эстриола имеет плодовое происхождение и лишь 10% - образуется в результате конверсии из эстрадиола в яичниках [223, 55].

Снижение концентрации гормона выявляется при синдроме Дауна, анэнцефалии, при развитии преждевременных родов и ПН [64, 201, 183].

Оценка показателей биохимического скрининга затруднена при многоплодной беременности, так как уровни АФП, Е3,  $\beta$ -ХГЧ повышены с медианами 2,13, 1,67 и 1,90 МоМ соответственно [66, 99, 161].

Диагностические значения различных биохимических маркеров в прогнозировании риска хромосомных aberrаций у плода приведены в таблице 1 [91, 103, 111].

**Таблица 1 - Изменение продукции биохимических маркеров при наличии хромосомных aberrаций у плода**

	Маркеры первого триместра			Маркеры второго триместра			
	РАР-А	Бета-ХГЧ	ТВП	АФП	Св.Е3	ХГЧ	Ингибин А
Синдром Дауна	↓	↑	↑↑	↓	↓	↑	↑
Трисомия 18	↓↓	↓↓	↑↑	↓	↓↓	↓↓	+/-
Трисомия 13	↓↓	↓	↑	+/-	+/-	+/-	+/-
Синдром Тернера с водянкой плода	↓↑	↓↑	↑	↓	↓	↑	↑
Синдром Тернера без водянки плода	↓↑	↓↑	↑	↓	↓	↓	↓
Триплоидия (отцовская)	↓↑	↑↑	↑	+/-	↓	↑	↑
Триплоидия (материнская)	↓↑	↓↑	↑	+/-	↓	↓	↓
Синдром Смит-Лемли-Опиц	N	N	N	↓	↓↓	↓	N

### **1.3 Характеристика ультразвуковых маркеров пренатального скрининга**

Толщина воротникового пространства – это ультразвуковой маркер, характеризующий подкожное скопление жидкости в области шеи плода в I триместре беременности. Оптимальным сроком для измерения ТВП является 11 недель – 13 недель и 6 дней [132, 134]. В этом сроке минимальная величина КТР плода составляет 45 мм, а максимальная не превышает 84 мм. Величина ТВП определяет значение отношения правдоподобия, на которое необходимо умножить исходный риск, определенный на основании возраста матери. Чем больше значение ТВП, тем больше величина отношения правдоподобия и, соответственно, выше индивидуальный риск [71].

### **1.4 Алгоритм проведения пренатального скрининга I и II триместра.**

Пренатальная диагностика, согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации пренатальной медицины, может быть определена как «совокупность методов диагностики состояния плода и фетоплацентарного комплекса, которая направлена на дородовое выявление врожденных дефектов, представляющих из себя любые аномалии в морфологическом, структурном, функциональном и молекулярном развитии, диагностируемые при рождении, наружные или внутренние, наследственные или спорадические, единичные или множественные» [102, 164].

Эффективность скрининга оценивают по отношению правдоподобия, в котором обобщают показатели чувствительности, специфичности и прогностической значимости положительного и отрицательного результатов теста [36, 97, 98, 175]. У каждой беременной существует определенный риск развития плода с хромосомной патологией. Базовый (исходный) риск зависит от возраста женщины и срока беременности. Величину индивидуального риска для каждой конкретной пациентки рассчитывают путем умножения величины исходного риска на значение отношения правдоподобия

скрининговых тестов, проведенных при данной беременности. Для расчета рисков используются результаты УЗИ: величина копчико-теменного размера плода (КТР) и толщина воротникового пространства (ТВП) [41, 83, 118, 190, 215].

В алгоритме любого скрининга используется расчет риска, основанный на произведении вероятностей независимых событий или переменных [43, 177, 211, 213]. Современный вариант комбинированного скрининга предложен и разработан Kypros H. Nicolaides. Обследование включает два этапа: на первом этапе у всех пациенток исследуется плазменная концентрация PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ и оценивается величина ТВП [149, 152]. На втором этапе – проводится инвазивная диагностика [71, 83, 118, 207, 211].

Принципиально новое развитие метода биохимического скрининга было достигнуто внедрением технологии, которая обеспечивает автоматизированное, точное и воспроизводимое определение концентраций биохимических маркеров в образце крови матери в течение 30 минут [90, 93, 138]. Это позволило осуществить проведение ультразвукового и биохимического тестирования как части медико-генетического консультирования в рамках клиники одного посещения для оценки индивидуального риска на ранних этапах беременности [71, 190, 191, 195]. При получении высокого индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией, проводится второй этап скринингового исследования, включающий инвазивную пренатальную диагностику [93, 136].

### **1.5 Прогнозирование осложнений беременности по результатам биохимического скрининга**

Маркеры, определяемые в рамках биохимического скрининга, имеют плодовое происхождение и продуцируются цитотрофобластом. Изменение их синтеза на этапах ранней плацентации может свидетельствовать о нарушении

процессов формирования плаценты и служить ранним маркером риска таких осложнений как ПН, преэклампсия и преждевременные роды [49, 50, 51, 52, 96, 112, 142, 143]. В связи с этим, все большее количество исследований посвящено разработке прогностической значимости данных показателей и расширению диагностических возможностей биохимического скрининга [5, 116, 191, 214, 219].

Наибольшую прогностическую значимость в определении риска развития акушерских осложнений имеет PAPP-A. Установлено, что вероятность формирования ЗРП повышается в 5 раз при уровне PAPP-A ниже 1-го перцентиля и в 3 раза, если концентрация свободной  $\beta$ -ХГЧ ниже 1-го перцентиля. Преждевременные роды (до 34 недель) развиваются в 2,3 раза чаще при уровне PAPP-A ниже 5-го перцентиля и в 3,5 раза – если содержание свободной  $\beta$ -ХГЧ выше 99-го перцентиля. Число фетальных потерь увеличивается при снижении уровня свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ и PAPP-A и повышении величины ТВП [54, 61, 65, 121, 144, 153, 154, 168].

Т.А. Заманская и соавторы [11] установили, что концентрация  $\beta$ -ХГЧ при физиологическом течении беременности в сроки 7-8 недель составляет в среднем 125 000 МЕ/л и достоверно превышает аналогичные показатели при осложненной беременности (85 000 МЕ/л). Исследование показало, что целесообразно проведение сочетанного теста с оценкой продукции PAPP-A, и  $\beta$ -ХГЧ с целью дифференциальной диагностики физиологической и осложненной беременности. Полученные результаты доказали, что физиологическому течению беременности свойственны однонаправленные изменения данных маркеров: низким концентрациям PAPP-A соответствуют низкие уровни  $\beta$ -ХГЧ, высокие уровни PAPP-A сопровождаются повышением содержания  $\beta$ -ХГЧ. Разнонаправленные изменения PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ позволяют прогнозировать осложненное течение беременности [19].

Rizzo G. и соавторы [204] в своем исследовании определили связь между секрецией PAPP-A и плацентарным кровотоком в I триместре

беременности. Была выявлена корреляция между снижением уровня экспрессии PAPP-A и нарушением плацентарного кровотока.

Gagnon A. и соавторы [143] опубликовали результаты большого аналитического исследования, проведенного по материалам Кохрейновской базы данных в периоды с 1966 по 2007 годы. Согласно ему, необоснованное снижение уровней PAPP-A ( $< 0,4$  МоМ) и/или  $\beta$ -ХГЧ ( $< 0,5$  МоМ) в I триместре ассоциируется с неблагоприятными акушерскими исходами вне зависимости от проводимой терапии.

При сочетанном выявлении нарушений кровотока в маточных артериях с увеличением сывороточной концентрации АФП,  $\beta$ -ХГЧ или со снижением PAPP-A пациенток относят в группу высокого риска развития ПН, СЗРП и ПЭ [18, 25, 143, 176, 185, 216]. Авторы рекомендуют обязательно проводить доплеровское исследование всем пациенткам с необъяснимыми изменениями показателей сывороточных маркеров. Аналогичные выводы были сделаны на основании исследований Spencer K. и Nicolaides K.H. [197, 198, 200, 207, 211, 212, 213].

Несмотря на значительное число публикаций, доказавших связь между продукцией PAPP-A и риском развития акушерских осложнений, ряд исследователей пришли к противоречивым выводам. Roop L.C. и соавторы [195, 196, 197, 198] представили анализ течения и исхода беременности у 8061 пациенток, доказав отсутствие связи между частотой развития преэклампсии и снижением концентрации PAPP-A.

В аналогичной по дизайну работе Fox N.S. [129, 130] показал значительное повышение частоты преждевременных родов (на 33%), СЗРП (на 30%), внутриутробной гибели плода (на 20%) у пациенток со сниженной продукцией PAPP-A в I триместре (между 10 и 25 перцентилем). Meloni P. доказал, что у каждой 10-й женщины с уровнем PAPP-A от 0,53 до 1,08 МоМ в дальнейшем разовьется преэклампсия [182].

Goetzing K.R. с соавторами в 2009, 2010, 2014 годах показал, что снижение продукции PAPP-A  $\leq 10$  перцентилея ассоциируется с риском

преждевременных родов, но выявленная связь не настолько сильна, чтобы использовать данный показатель в клинической практике [137, 138, 139].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень АФП и ХГЧ ассоциированы с риском развития преэклампсии, преждевременных родов, ЗРП, многоводия, отслойки плаценты и внутриутробной гибели плода [100, 178, 180, 184, 186]. На основании представленных данных можно считать доказанным существование связи между изменением показателей компонентов биохимического скрининга и развитием акушерских осложнений. Формирование групп риска по этим критериям позволяет своевременно провести специфическую профилактику и снизить частоту или выраженность осложнений.

## **1.6 Факторы роста как маркеры прогнозирования акушерских осложнений**

Впервые в 1989 г. Roberts J.M. с соавторами предположили, что в основе преэклампсии и ПН лежит нарушение функции эндотелия сосудов. На сегодняшний день доказано, что формирование адекватного маточно-плацентарного кровотока обеспечивается гестационной перестройкой спиральных артерий за счет замещения их эндотелия в эндометриальных и миометриальных отделах клетками трофобласта. Спиральные артерии лишаются своего мышечно-эластического компонента и превращаются в ареактивные дилатированные сосуды с постоянным кровотоком [61, 65]. В результате неполной инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии, нарушается их гестационная перестройка, что приводит к гипоперфузии и ишемии плаценты. В результате этого активируются окислительные реакции и в материнский кровоток попадает большое количество различных субстанций плацентарного происхождения: фрагменты трофобласта, ростовые факторы, плацентарные гормоны, провоспалительные цитокины [7, 63, 205]. В настоящее время уже накоплен достаточный объем знаний,

позволяющий расценивать изменения концентрации плазменных факторов как маркер развития преэклампсии (таблица 2) [61, 65, 190, 212].

**Таблица 2 - Концентрация плазменных факторов при преэклампсии**

<b>Факторы, продуцирующиеся преимущественно плацентой</b>			
<b>Фактор</b>	<b>Среда</b>	<b>Динамика при преэклампсии</b>	<b>Авторы</b>
PlGF	Кровь	Снижение	[9; 146]
Плацентарный лактоген	Кровь	Снижение	[66]
PAPP-A	Кровь	Снижение	[ 22; 142; 143; 144; 145]
	Кровь	Повышение	[130; 132;133]
<b>Факторы, продуцирующиеся преимущественно организмом матери</b>			
VEGF	Кровь	Повышение	[59]
	Кровь	Снижение	[17; 20; 21; 34; 35; 38; 41]

Недостаточность инвазии цитотрофобласта, являющаяся предиктором преэклампсии и задержки роста плода, развивается в результате усиления индуцированного факторами роста и цитокинами апоптоза клеток трофобласта, активации децидуальных макрофагов, подавления дифференцировки и накопления регуляторных Т-лимфоцитов. Нарушение продукции факторов роста при этом может служить маркером данных патологических состояний [46, 48, 61].

Поскольку в основе преэклампсии лежит плацентарная недостаточность вследствие нарушения ремоделирования маточно-плацентарных артерий, представляет огромный научный интерес определение роли факторов ангиогенеза в формировании и обеспечении компенсаторно-приспособительных реакций сосудов фетоплацентарного комплекса [35, 46, 55, 65]. Изучен широкий спектр факторов, стимулирующих или ингибирующих ангиогенез, наиболее значимыми из них являются представители семейства сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов [113, 114, 29, 51, 52].

В организме человека доминирующей формой VEGF является VEGF-A, который экспрессируется преимущественно активированными эндотелиальными и неэндотелиальными клетками (эпителиальными клетки,

моноциты, гладко-мышечные клетки, макрофаги, клетки трофобласта) [52, 61, 65, 114]. Важнейшим представителем семейства VEGF является плацентарный фактор роста (PlGF). Впервые он был обнаружен в трофобласте и по своей структуре на 50% идентичен VEGF-A [38]. Основным рецептором PlGF является VEGFR-1. Находящиеся в покое эндотелиальные клетки синтезируют PlGF в минимальном количестве, однако при их активации, продукция фактора резко возрастает, потенцируя процессы VEGF-зависимого ангиогенеза. Не доказано участие PlGF в процессах эмбриогенеза, однако, нарушение его синтеза приводит к развитию воспаления, ишемии и нарушению процессов репарации в тканях.

Учитывая, что одним из механизмов развития преэклампсии является эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом между ангиогенными и антиангиогенными факторами, выделяемыми плацентой, огромное количество исследований посвящено изучению роли биохимических маркеров в его развитии [61, 191, 195, 196, 197].

В настоящее время ключевой ролью PlGF считается регуляция процессов ангиогенеза в плаценте. PlGF экспрессируется в клетках ворсинчатого синцитиотрофобласта и в сосудах стволовых ворсин.

PlGF может локально действовать на уровне ворсин плаценты, так и оказывать системное влияние на организм матери. Способность PlGF связываться с VEGFR-1 делает его важным фактором, который управляет процессами ангиогенеза на уровне плацентарных ворсин [9, 13, 52, 65].

Выявлено разнонаправленное действие VEGF и PlGF в регуляции роста сосудов в плаценте: VEGF стимулирует ангиогенез с образованием ветвящихся сосудов (стимуляция VEGFR-2 и VEGFR-1), тогда как PlGF участвует в образовании маловетвящихся сосудов (стимуляция только VEGFR-1). В течение первых двух триместров, VEGF и VEGFR-2 участвуют в формировании богато разветвленных капиллярных сосудов мезенхимальных и незрелых промежуточных ворсин, в то время как PlGF и VEGFR-1, наиболее вероятно, принимают участие в формировании длинных, маловетвящихся капиллярных петель в III триместре [114].

Семейство VEGF играет важную роль в физиологическом росте плаценты и сосудистой системы стромы ворсин и базальной пластинке, а также, наряду с другими факторами, регулирует инвазивные свойства цитотрофобласта, что необходимо для нормальной трансформации

спиральных артерий и развития полноценного маточно-плацентарного кровотока [51].

При физиологически протекающей беременности уровень PIGF на протяжении I и II триместров неуклонно повышается, достигая плато к III триместру. Рядом исследователей было доказано снижение экспрессии плацентарного фактора роста у пациенток с преэклампсией и плацентарной недостаточностью [52, 61, 65]. В связи с чем, выявление снижения продукции PIGF дает возможность прогнозирования, ранней диагностики и профилактики осложнений беременности. Преимущества плацентарного фактора роста связаны с тем, что, во-первых, его концентрация отражает процессы плацентации, ангиогенеза, инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии и, во-вторых, содержание его доступно для измерения в самые ранние сроки беременности [191, 196, 198].

На основании изучения концентрации плацентарного фактора роста и растворимой FMF-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1) были разработаны прогностические панели, позволяющие определять риск развития преэклампсии уже в первом триместре беременности (таблица 3) [148, 224].

**Таблица 3 - Прогнозирование риска развития преэклампсии**

Срок беременности	Нормативные значения
<b>Уровень плацентарного фактора роста (PIGF)</b>	
10-14.6 недель	29.4 - 183 пг/мл
15-19.6 недель	65.7-203 пг/мл
20-23.6 недель	125-541 пг/мл
24-28.6 недель	130-1108 пг/мл
29-33.6 недель	73.3-1108 пг/мл
34-36.6 недель	62.7-972 пг/мл
37 недель и до родов	52.3- 659 пг/мл
<b>sFlt-1</b>	
10-14.6 недель	555-2361 пг/мл
15-19.6 недель	470-2785 пг/мл
20-23.6 недель	649-2944 пг/мл
24-28.6 недель	630-3890 пг/мл

29-33.6 недель	707-6688 пг/мл
34-36.6 недель	978-9921 пг/мл
37 недель и до родов	1671-11324 пг/мл
<b>sFlt-1/PIGF</b>	
10-14.6 недель	5.21 - 57.3
15-19.6 недель	4.32 - 26.9
20-23.6 недель	2.19 – 14.8
24-28.6 недель	1.01 – 16.9
29-33.6 недель	0.95 – 86.4
34-36.6 недель	1.38 – 92.0
37 недель и до родов	3.64 - 138

Расширение знаний о патогенезе развития преэклампсии и плацентарной недостаточности, в основе которых лежит нарушение процессов имплантации, плацентации и ангиогенеза, позволяет проводить в группах риска профилактическую медикаментозную терапию с использованием ацетилсалициловой кислоты [38, 44, 46]. Основой ее является применение лекарственных препаратов в сроки максимальной интенсивности процессов плацентации и васкулогенеза. Проведение профилактики позволяет усилить компенсаторно-приспособительные реакции у матери и плода, предупредить развитие дисциркуляторных изменений в плаценте и развитие плацентарной недостаточности [8, 12, 13, 65].

К основным группам препаратов, профилактическое применение которых активно изучается во всем мире, относятся антиагреганты [65, 78, 79, 196]. Доказано, что применение 75-150 мг аспирина до 36 недель беременности позволяет не только снизить частоту развития преэклампсии и ПН, но и предотвратить риск развития тяжелых форм данных осложнений [40, 61, 173, 169, 191, 195].

В настоящее время представляется целесообразным продолжить исследование прогностической значимости маркеров биохимического скрининга и плазменных факторов роста не только для определения риска хромосомных аномалий у плода, но и для формирования групп, беременность

у которых с высокой вероятностью осложнится развитием преэклампсии, плацентарной недостаточности и преждевременными родами.

На данном этапе развития науки, биохимическое скрининговое исследование позволяет выявить пациенток с высоким риском рождения детей с хромосомной патологией и предположить риск развития преэклампсии. Что касается прогнозирования других осложнений беременности, накоплен достаточный объем знаний, требующий уточнения и систематизации для формулирования и разработки четких прогностических критериев. Для нас важно решить как влияет высокий риск ХА на течение беременности, роды и состояние новорожденного.

Вышеизложенные данные свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения диагностических и прогностических аспектов биохимического скрининга с целью повышения эффективности пренатального мониторинга и максимально ранней диагностики таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, преэклампсия и преждевременные роды, приводящие к осложненному течению беременности и неблагоприятным последствиям для плода.

## ГЛАВА 2

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена за период 01.05.2017 – 31.12.2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой – профессор, д.м.н., А.И. Ищенко; в Филиале Государственного бюджетного учреждения здравоохранения “Городской клинической больнице имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы”. Главный врач “ГКБ имени В.В. Вересаева ДЗМ” – д.м.н., профессор, И.П. Парфенов, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, заведующий филиалом ГБУЗ “ГКБ имени В.В. Вересаева”, заслуженный врач РФ, к.м.н., Т.З. Овешникова.

#### 2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациенток

Для выполнения задач исследования был проведен проспективный анализ 11 841 беременных, которым выполнен пренатальный скрининг в 1 триместре. Пренатальная диагностика была регламентирована и проводилась в соответствии с приказом МЗ РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н) [58]. Одним из программных продуктов, специально предназначенным для проведения пренатальной диагностики служит Astraia (astraia software gmbh, Germany). Модуль Astraia Obstetrics (Астрайя Акушерство) содержит новейший алгоритм расчета риска трисомии 21, 18 и 13, задержки роста плода до 37 нед. и преждевременных родов до 34 недель, а также риск ПЭ до 34-37 недель беременности. Алгоритм разработан в тесном сотрудничестве с Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation - FMF, 2018), успешно

апробирован на огромном клиническом материале во многих странах мира и постоянно совершенствуется.

При проведении пренатальных исследований в ежедневной практике использовалось единое информационное пространство Astraia, позволяющее в режиме реального времени получать информацию о пациентах и проведенных исследованиях для оперативных консультаций, а также расчета риска первого триместра. Программа Astraia сертифицирована в Российской Федерации. Департамент Здравоохранения города Москвы реализовал проект для создания единой сети программно-аппаратного комплекса Astraia для решения актуальных задач в области пренатальной диагностики (Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 N 600 (ред. от 12.03.2015) «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка» [57]).

При расчете рисков в программе Astraia Obstetrics оценивались:

1. Данные анамнеза беременной: курение при настоящей беременности, наличие заболеваний, диагностированных до беременности (сахарный диабет, АГ, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), количество беременностей, наличие преэклампсии и гипотрофии у новорожденного при предыдущей беременности, наличие преэклампсии у матери пациентки.

2. ИМТ (вес, кг / рост, м<sup>2</sup>) и среднее артериальное давление (АД) на момент скрининга (среднее АД = (2\*диастолическое АД + систолическое АД)/3), мм рт.ст.) на момент скрининга.

3. Параметры УЗИ у беременной (кровоток в маточных артериях, состояние внутреннего зева шейки матки и наличие или отсутствие гипертонуса матки), у плода (длина носовой кости, копчико-теменной размер (КТР), толщина воротникового пространства (ТВП), частота сердечных сокращений (ЧСС). Также у плода оценивалось наличие или отсутствие голопрозоэнцефалии, диафрагмальной грыжи, омфалоцеле, мегацестис - пороков развития, которые ассоциируются с высоким риском ХА. УЗИ

выполнялось в отделении пренатальной диагностики филиала «ГКБ имени В.В. Вересаева» на ультразвуковых аппаратах: ALOKA PROSOUND  $\alpha$  6 (Hitachi Aloka Medical, Ltd., Япония), APLIO 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония), GE Healthcare Voluson E6 (GE, США).

4. Определение в сыворотке крови беременной концентрации бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ ХГЧ), протеина А, ассоциированного с беременностью (PAPP-A, Pregnancy-associated Plasma Protein-A), и плацентарного фактора роста человека (PIGF, Placental Growth Factor). Эти показатели определялись методом иммуноферментного анализа на аппарате AutoDELFIA (PerkinElmer, США) в лаборатории пренатального биохимического скрининга в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы»

Расчет рисков по ХА, ПЭ, ЗРП и ПР в Astraia Obstetrics проводился специалистами, сертифицированными FMF с действующей лицензией и в соответствии с указаниями FMF. В алгоритме расчета рисков ПЭ и ЗРП используются все вышеуказанные параметры, для расчета рисков ХА и ПР все вышеуказанные, за исключением PIGF.

Критериями включения обследованных беременных были:

1. Наличие информированного добровольного согласия.
2. Беременные в возрасте от 18 до 35 лет.
3. Высокий и низкий риск по хромосомным аномалиям (ХА), развитию ПЭ и ЗРП, развитию ПР по результатам 1-го комбинированного скрининга в сроке беременности от 11 недель и 4 дней до 13 недель и 6 дней.
4. Естественное зачатие.
5. Одноплодная беременность.
6. Отсутствие тяжелой соматической патологии.
7. Исключение ХА с помощью инвазивных и неинвазивных методов исследования.

Критериями исключения явились:

1. Подтвержденные ХА.
2. Наличие сочетанных рисков из четырех оцениваемых.
3. Наличие анатомических пороков у плода, в том числе и голопрозоэнцефалии, диафрагмальной грыжи, омфалоцеле, мегацистис.

Рассчитывался базовый риск и индивидуальный риск по развитию ХА и индивидуальный риск по развитию ПЭ, ЗРП и ПР. В зависимости от уровня риска все пациентки были разделены на группу низкого риска по любому из четырех оцениваемых (частота 1 : 101 ниже) и высокого риска (частота 1 : 100 и выше).

К группе низкого риска было отнесено 9 647 пациенток (81,47%), к группе высокого риска 2 194 (18,53%). Из группы высокого риска у значительной части пациенток – 1 896 (86,41%) одновременно регистрировался высокий риск для нескольких исходов. Для выполнения цели настоящего исследования были отобраны беременные с наличием высокого риска только для одного из четырех оцениваемых исходов, и сформирована I группа (n=235) пациенток. Из группы низкого риска методом стратифицированной рандомизации по возрасту была отобрана II группа – группа контроля (n=208) - для обеспечения соотношения со всеми подгруппами высокого риска.

В результате все женщины были разделены на 2 основные клинические группы:

**I группа** - пациентки с высоким риском по хромосомным аномалиям развития у плода, с высоким риском по развитию ПЭ и ЗРП, с высоким риском по развитию преждевременных родов по результатам 1-го пренатального скрининга (n=235).

**II группа** - пациентки с низким риском по развитию ХА у плода, ПЭ, ЗРП, ПР по результатам 1-го пренатального скрининга (n=208).

**I клиническая группа** была разделена на четыре подгруппы:

**IA** - беременные с высоким риском пренатального скрининга по развитию ХА у плода (n=69);

**IV** - беременные с высоким риском пренатального скрининга по развитию ПЭ (n=66);

**IC** - беременные с высоким риском пренатального скрининга по развитию ЗРП (n=48);

**ID** – беременные с высоким риском пренатального скрининга по развитию ПР (n=52).

В подгруппу высокого риска ПР включено 52 пациентки, в подгруппу высокого риска ЗРП – 48, в подгруппу высокого риска развития ПЭ – 66 пациенток. Исходно в подгруппу пациенток с высоким риском ХА вошло 434 пациентки, из которых 63 были исключены: у 48 наличие ХА плода было подтверждено дополнительными методами исследования, и беременность была прервана по медицинским показаниям, еще у 15 родились дети с ХА. Из оставшихся 371 пациенток для дальнейшего анализа были отобраны 69, не имевших других изучаемых высоких рисков. Из группы низкого риска методом стратифицированной рандомизации по возрасту было отобрано 208 пациенток в группу контроля для обеспечения соотношения со всеми подгруппами высокого риска 1:1 (рисунок 1).

Наряду с выше указанными исследованиями проводилась оценка материнских репродуктивных факторов: объективных данных (ИМТ); данных анамнеза (наличие гинекологических заболеваний - опухоли яичников, миома матки; наличие экстрагенитальной патологии - АГ, заболевания мочевыделительной системы, нарушение функции щитовидной железы, варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК); паритет беременностей и родов; течение беременности до выполнения первого пренатального скрининга (ранний токсикоз, угрожающий самопроизвольный выкидыш, кровотечение, железодефицитная анемия).



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

При оценке течения настоящей беременности использовалась классификация МКБ-10 (международная классификация болезней 10-го пересмотра), учитывались наличие либо отсутствие угрозы прерывания и преждевременных родов, наличие истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), анемии, многоводия и маловодия, задержки роста плода, плацентарной недостаточности, преэклампсии и других осложнений беременности (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), версия: 2016г..E.1 Ч.2. ВОЗ, Женева, 1992; 74с).

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинико-статистический анализ**

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования разработана «анкета» для проведения клинической оценки состояния здоровья обследованных беременных. Изучаемые параметры включали:

- возраст,
- антропометрические данные (вес до беременности, рост),
- соматический анамнез (за исключением тяжелой соматической патологии),
- характер менструальной функции,
- перенесенные гинекологические заболевания, их течение и исход,
- детородная функция: паритет, сведения о каждой из предшествовавших беременностей (исход для матери и плода, течение родов, послеродового периода, масса плода, оперативные вмешательства),
- особенности течения данной беременности по триместрам,
- гестационный срок родоразрешения,
- методы родоразрешения,
- течение родов (продолжительность родов, продолжительность безводного периода, наличие аномалий родовой деятельности, использование
-

- преиндукции и индукции родовой деятельности, родоактивации и родостимуляции окситоцином),
- характер и количество околоплодных вод,
- вес и рост новорожденного, оценка по шкале Апгар.

### **2.2.2 Лабораторные методы исследования**

Для полного объема оценки состояния беременных проводилось лабораторное обследование по следующим позициям:

- исследование показателей крови (для оценки показателей крови производился забор венозной крови строго натощак с дальнейшим лабораторным исследованием) - общий анализ крови (на аппарате Micros ES 60), биохимический анализ крови (на аппарате Dimension RX, Indico), исследование системы гемостаза на аппарате Clinitek Atlas (концентрация фибриногена, подсчет тромбоцитов, АЧТВ, тромбиновое время);

- общий анализ мочи (производился сбор утренней порции мочи в стерильную емкость для оценки ее физико-химических характеристик - цвет, прозрачность, удельный вес, рН, белок, глюкоза, билирубин, уробилиноген, кетоновые тела, нитриты, гемоглобин, и микроскопии осадка (эпителий, эритроциты, лейкоциты, цилиндры, бактерии, соли), проводился на аппарате Atlas;

- в рамках пренатального скрининга 1-го триместра проводился забор крови из вены на биохимические маркеры (АФП,  $\beta$ -ХГЧ, РАРР-А, РІGF) с последующим расчетом рисков рождения ребенка с хромосомной патологией и развития осложнений у матери во время беременности (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды).

### **2.2.3 Ультразвуковое исследование**

УЗИ беременным проводилось в скрининговые сроки. В I триместре обследование проводилось в сроке беременности от 11 недель и 4 дней до 13

недель и 6 дней для уточнения срока гестации, выявления сопутствующей патологии органов малого таза и маркеров хромосомной патологии плода; в сроке 20 - 22 недели - для определения динамики развития плода и пороков развития, цервикометрия; в 24 - 26 недель - дополнительная цервикометрия и оценка маточно - и фето-плацентарного кровотока. В 32 - 34 недели - для уточнения фетометрических показателей плода, оценки состояния плаценты и биофизического профиля плода; в 37 - 38 недель - для уточнения соответствия фетометрических показателей, оценки состояния плаценты.

### **2.2.3.1 Ультразвуковое исследование в 1 триместре с использованием модульной программы Astraia**

При ультразвуковом скрининге I триместра все полученные данные вводились в программу Astraia. Программа представляет собой акушерско-гинекологическую базу данных в виде модульной программной системы. Функциональные возможности и задачи модулей различны. В наших исследованиях использовался модуль «беременность». Цель данного модуля: сбор данных пациентов (включая измерения и заключения) в определенном объеме; сохранение введенных данных в базе данных, с целью задокументировать ход лечения; получение информации из базы данных с помощью запросов; создание структурированных отчетов (писем); создание и перечисление напоминаний; хранение внешних документов для более простого и удобного доступа из приложения; ведение расписания приёма пациентов; ограничение доступа к данным и функциям на основе системы управления пользователями; отслеживание изменений в данных пациента с отметкой времени и ответственным пользователем. Расчет рисков хромосомных аномалий в первом триместре беременности проводили только специалисты, сертифицированные Фондом медицины плода, Лондон (FMF), в соответствии с указаниями FMF и предоставившие действующую лицензию FMF.

Программа Astraia обладает огромными возможностями для документирования эпизодов течения беременности. Она содержит в себе алгоритм расчета рисков ХА, развития ПЭ и ЗРП, а также по ПР, который разработан Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation – FMF).

В результате УЗИ при 1 скрининге исследовались следующие показатели: КТР (копчико-теменной размер) – измеряется от теменной кости до копчика (таблица 4); ТВП (толщина воротникового пространства) (таблица 5); длина носовой кости (оценивается наличием или ее отсутствием) (таблица 6); ЧСС (частота сердечных сокращений) плода; (таблица 7) состояние внутреннего зева шейки матки; наличие или отсутствие гипертонуса матки.

Расчет рисков хромосомных аномалий (трисомии 21, 18 и 13) путем ультразвукового исследования проводился при указании даты рождения пациентки, показателя КТР, который находился между 45 и 84 мм (если КТР плода меньше 45 мм или больше, чем 84 мм, то расчет риска был невозможен). Срок беременности (СБ) рассчитывался по формуле ОГ "Altmann & Chitty Formula, Loughna et al. Ultrasound 2009; 17: 161- 167". Указывалось значение ТВП (рассчитывался, исходя из данных ТВП под пуповиной и ТВП над пуповиной). Риск по ТВП рассчитывался на основе показателей КТР и ТВП вместе. Далее показатель риска корректировался на основании показателей доплерометрии венозного протока РІ, трикуспидального клапана, измерении носовых костей, с помощью КТР, ТВП и данных о расовой принадлежности и при использовании прав текущего оператора лицензии FMF. Риск трисомии 13 корректировался с учётом ЧСС, наличия следующих маркеров: голопрозоэнцефалия, диафрагмальная грыжа, атриовентрикулярный канал, омфалоцеле, мегацистис. Если был любой из этих показателей больше, чем уже подсчитанный риск, то они использовались. Все риски корректировались в соответствии со сроком.

Таблица 4 - КТР плода по неделям беременности

КТР, мм	Срок беременности, неделя + день	КТР, мм	Срок беременности, неделя + день
26	9 + 6	61	13 + 1
27	10	62	13 + 2
28	10 + 1	63	13 + 2
30	10 + 2	64	13 + 3
31	10 + 3	65	13 + 3
32	10 + 4	66	13 + 4
33	10 + 5	67	13 + 4
34	10 + 6	68	13 + 5
36	11	69	13 + 5
38	11 + 1	70	13 + 5
39	11 + 2	71	13 + 6
41	11 + 3	72	13 + 6
42	11 + 4	73	14
44	11 + 5	74	14
46	11 + 6	75	14 + 1
47	12	76	14 + 1
49	12 + 1	77	14 + 2
50	12 + 2	78	14 + 3
51	12 + 3	80	14 + 3
53	12 + 4	82	14 + 4
55	12 + 5	84	14 + 5
58	12 + 6	87	14 + 6
59	13	88	15

**Таблица 5 - ТВП плода по неделям беременности**

<b>Срок беременности</b>	<b>Средний показатель нормы ТВП</b>	<b>Показатели от минимального до максимального в нормативных рамках</b>
От 10 недель до 10 недель 6 дней	1,5 мм	От 0,8 до 2,2 мм
От 11 недель до 11 недель 6 дней	1,6 мм	От 0,8 до 2,4 мм
От 12 недель до 12 недель 6 дней	1,6 мм	От 0,8 до 2,5 мм
От 13 недель до 13 недель 6 дней	1,7 мм	От 0,8 до 2,7 мм
От 14 недель до 14 недель 6 дней	1,8 мм	От 0,8 до 2,8 мм

У плода с хромосомной аномалией окостенение происходило позже, чем у здорового плода, поэтому при отклонениях в развитии носовая кость при первом скрининге либо отсутствовала, либо её величина была слишком мала. Длину носовой кости сопоставляли с нормативным значением с 12 недели беременности, на 10-11 неделе врач указывал её наличие или отсутствие.

**Таблица 6 - Длина кости носа в зависимости от срока беременности**

<b>Срок беременности в неделях</b>	<b>Нормативное значение длины кости носа, мм</b>
11 недель	Не видна или видна не четко
12 недель	Видна (более 3мм)
13 недель	Видна (более 3 мм)

**Таблица 7 - ЧСС плода в зависимости от срока беременности**

Срок беременности	ЧСС, ударов в минуту
11 недель	153-177
12 недель	150-174
13 недель	147-171

В результате биохимические показатели МоМ учитывались при расчете риска если:

1. Введена дата рождения матери.
2. Показатель КТР должен находился между 45 и 84 мм (МоМы высчитываются на сроке беременности в диапазоне от 8+1 до 14+1 недель).
3. Исследование проводилось оператором с действующей FMF лицензией.
4. Количество плодов один.
5. Заполнены необходимые для расчёта МоМ биохимических маркеров поля (при условии, что все требуемые факторы указаны и используется любой из сертифицированных анализаторов Kryptor, PerkinElmer Delfia XPress, PerkinElmer Manual Delfia, PerkinElmer Autodelfia или Roche).
6. Риски возникновения осложнений во время беременности: риск преэклампсии (ПЭ), задержки роста плода (ЗРП) и спонтанных преждевременных родов вычислялись по анамнезу матери и характерных особенностей течения беременности, но точность обнаружения улучшалась за счет использования маркеров.

Преэклампсия (ПЭ): необходимыми элементами для расчета априорного риска ПЭ являлись возраст пациентки, вес, рост, расовая принадлежность, количество родов, срок беременности на момент родов при последней беременности, дата последних родов, ПЭ у пациентки в анамнезе, ПЭ у матери пациентки в анамнезе, метод зачатия, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, хроническая гипертония и сахарный

диабет. Маркеры для расчета индивидуального риска - любая комбинация из пульсационного индекса маточных артерий PI, MAP, PAPP-A и PIGF.

Задержка внутриутробного развития (ЗРП): необходимыми элементами для расчета априорного риска являлись возраст матери, вес, рост и расовая принадлежность, количество родов, ЗРП в анамнезе, метод зачатия, курение, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, хроническая гипертензия и сахарный диабет. Маркеры для расчета индивидуального риска - любая комбинация из PI маточной артерии, MAP, PAPP-A и PLGF.

Преждевременные роды (ПР): необходимыми элементами для расчета априорного риска являлись возраст матери, рост и расовая принадлежность, метод зачатия, курение и акушерский анамнез. В настоящее время используется только один маркер для корректировки риска преждевременных родов – длина шейки матки.

Для всех трех случаев осложнения беременности, если априорный риск может быть рассчитан, то он затем корректируется с показателем MoM.

Риски заключаются в следующем:

1. Риск развития преэклампсии до 37 недель.
2. Риск задержки внутриутробного развития до 37 недель.
3. Риск преждевременных родов до 34 недель.

#### **2.2.4 Допплерографическое исследование кровотока в маточно-фето-плацентарном комплексе**

Во время 1-го скрининга проводилась доплерометрия венозного протока и трикуспидальная регургитация. При хромосомных аномалиях часто формируются пороки развития различных органов и систем, в том числе и врождённые пороки развития сердечно-сосудистой системы. Венозный проток представляет собой уникальный шунт, доставляющий оксигенированную кровь из пупочной вены, которая направляется преимущественно через овальное окно в левое предсердие, к коронарным и

мозговым артериям. Кровоток в венозном протоке имеет характерную форму с высокой скоростью в фазу систолы желудочков (S-волна) и диастолы (D-волна) и ортоградным кровотоком в фазу сокращения предсердий (a-волна). В 11–13(+6) недель беременности нарушение кровотока в венозном протоке сочетается с наличием у плода хромосомной патологии или пороков сердца и является признаком возможного неблагоприятного исхода беременности. На этом сроке беременности патологическая форма кривых скоростей кровотока наблюдается у 80% плодов при трисомии 21 и у 5% плодов, имевших нормальный кариотип.

Трикуспидальной регургитацией называется волна обратного тока крови через клапан между правым желудочком и предсердием сердца. В 95% случаев трикуспидальная регургитация, также как и реверсный ток крови в венозном протоке, исчезает в течение нескольких последующих недель, как правило, к 16 неделям; однако в 5% случаев может указывать на наличие врожденного порока сердца. В связи с чем проводится расширенную эхокардиографию плода в 18-20 недель. Для оценки венозного протока не используют индексы.

Диагностическим критерием патологического состояния плода считается наличие отрицательных или нулевых значений кровотока в фазу сокращения предсердий.

### **2.2.5 Кардиотокография плода**

КТГ – метод оценки функционального состояния плода, основанный на изучении сердечного ритма и его изменений в ответ на шевеление и сокращения матки. Прогностическую значимость этот метод имеет в 3 триместре беременности, чаще с 32 недель, но в отдельных случаях КТГ проводилось с 28 недель беременности. КТГ проводилась не реже 1 раза в неделю. Оценивались следующие параметры:

- Базальная частота сердечных сокращений плода

- Вариабельность базального ритма
- Наличие акцелераций
- Наличие децелераций
- Количество шевелений плода за период КТГ
- Характер маточных сокращений
- Характер реакции сердечного ритма плода на сокращения матки

Длительность исследования была не менее 20 минут и максимально 60 минут. Использовались аппараты Oxford для анализа состояния плода во время беременности и в родах.

**Таблица 8 - Интерпретация данных КТГ  
(шкала Кребса+рекомендации FIGO)**

Признак	Степень выраженности признака, балл		
	0	1	2
Базальный ритм, уд/мин	<100	100 - 110 160 - 170	110 - 160
Амплитуда осцилляций, уд/мин	3 - 0	3 - 5	5 - 25
Число осцилляций/мин	< 3	3 - 6	>6
Число акцелераций/мин	0	1 - 2	Минимум 2
Децелерации	Поздние или вариабельные тяжелые	Ранние тяжелые или вариабельные легкие	Нет или ранние легкие

Нормальный тип КТГ:

- базальная ЧСС: 110-160 ударов/минуту,
- акцелерации: не менее 2 эпизодов увеличения ЧСС плода на 15 и более ударов и продолжительностью 15 и более секунд за 60 минут и период без акцелераций не более 40 минут,
- вариабельность: амплитуда ЧСС 5-25 ударов,

- децелерации: ранние или переменные несложные, продолжительностью менее 30 секунд и амплитудой менее 60 ударов в первом периоде родов,

- схватки: не более 5 в течение 10 минут.

Сомнительный тип КТГ:

наличие одного из следующих отклонений:

- базальная ЧСС: 100-110 или 160-170 ударов/минуту,
- акцелерации: отсутствие в течение более 40 минут,
- переменность: <5 ударов/минуту в течение 40 минут и более или повышенная (сальтаторная) переменность > 25 ударов/минуту,
- децелерации: переменные несложные продолжительностью 30-60 секунд и/или амплитудой более 60 ударов,
- схватки: более 5 за 10 минут.

При одновременной регистрации 2 и более вышеперечисленных параметров, КТГ классифицируется как патологическая.

Патологический тип КТГ:

регистрация одного из следующих параметров -

- базальная ЧСС: < 100 или > 170 ударов/минуту,
- переменность: < 5 ударов/минуту в течение более 60 мин,
- децелерации: повторяющиеся переменные сложные (> 60 секунд) или повторяющиеся поздние или комбинированные,
- синусоидный тип КТГ,
- претерминальная КТГ,
- отсутствие переменности (< 2 ударов/минуту), независимо от наличия или отсутствия децелераций или выраженной брадикардии.

В результате сочетания двух методов функциональной оценки состояния плода – доплерометрия и КТГ – определялось состояние плода и выработывалась тактика ведения беременности и родов.

### 2.3 Оценка состояния новорожденных

Оценка состояния новорожденного проходила в раннем неонатальном периоде и в течение 3-х первых суток жизни. Для этого оценивались следующие параметры: вес и рост при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, процент потери в весе на 3-и сутки жизни, частота и структура неонатальной заболеваемости.

### 2.4 Патогистологическое исследование плацента

Исследование плацент проводили по стандартной схеме предложенной А.П. Миловановым и соавт., включающей: макроскопический анализ, вырезку материала и гистологический анализ в 3 этапа.

Для микроскопирования использовали микроскоп MT 4000 Series Biological Microscope. После определения массы плаценты без оболочек, определяли площадь материнской поверхности путем отпечатка плаценты на чистой бумаге и его последующего измерения с помощью прозрачной сантиметровой сетки. По полученным данным - масса плаценты и масса плода, вычисляли плацентарно-плодовый коэффициент.

Гистологическим материалом исследования служили 6 кусочков плацентарной ткани (2 из краевой, 2 из парацентральной и 2 из центральной зоны), фиксированный в 10% растворе формалина в течение двух суток или в растворе Карнуа. Далее взятый материал по одному часу фиксировали в четырех порциях изопропилового спирта, затем на час в смесь спирта и толуола, далее на час в трех порциях парафина. После биоматериал помещали в термостат при  $T=64^{\circ}\text{C}$ , после снова заливали парафином и разрезали на макропрепараты которые депарафинировались в толуоле. Для лучшей визуализации окраску проводили гематоксилином и эозином и смотрели при увеличении. На I этапе гистологического исследования определяли степень зрелости плаценты, на II этапе осуществлялась полуколичественная оценка степени выраженности структурных показателей

плаценты (от 1 до 3 баллов): межворсинчатый фибриноид; псевдоинфаркты; афункциональные зоны или склеенные ворсины; истинные или ишемические инфаркты; тромбы или межворсинчатые кровоизлияния; ангиоматоз - расширение сосудов в строме терминальных, промежуточных и опорных ворсин; синцитиальные почки- локальные скопления ядер синцитиотрофобласта ворсин; активность периферического цитотрофобласта - по количеству выявляемых клеточных островков и сект, наличию в них высокоактивных клеток цитотрофобласта и миктокист с накопившимся секретом; активность синцитиотрофобласта - по толщине и сохранности эпителия ворсин; степень сужения или расширения сосудов опорных ворсин; специализированные терминальные ворсины- имеющие в себе составе 3 - 4 синцитиокапиллярных мембран; кальцификаты в составе базальной пластинки и септ.

На III этапе определяли степень фетоплацентарной недостаточности (ФПН) путем соотношения величин массы плода, плаценты, степени зрелости или незрелости ворсин, выраженности компенсаторных реакций и инволютивных изменений.

При гистологическом исследовании последов после беременностей, осложнившихся развитием ФПН, отмечается большое количество юных ворсин, а также резорбционных, образующихся в результате деления терминальных ворсин, что является компенсаторной реакцией.

Микроскопически, среди зрелых ворсин выявляются незрелые с рыхлой стромой, малым количеством центрально расположенных капилляров, с равномерным распределением ядер синцитиотрофобласта по периметру. Также обнаруживаются неполноценные структуры плацентарных долек, в которых основные стволы ворсин недостаточно разветвляются на промежуточные и концевые ветви. Раннее созревание плаценты характеризуется наличием участков бессосудистых, склерозированных терминальных ворсин. Выявляются нарушения микроциркуляции с

кровоизлияниями и отложениями фибрина в межворсинчатом пространстве. В децидуальной ткани наблюдается скопление крови и лейкоцитов.

Таким образом, наиболее часто встречающимися признаками ФПН при морфологическом исследовании последа являются: компенсаторные реакции, фиброзные изменения, кальцинаты и дистрофические изменения.

## 2.5 Статистическая обработка

Данные для нормально распределенных признаков представлены в виде среднеарифметических величин и среднеквадратических отклонений. Проверка гипотез нормальности распределения количественных признаков в каждой из подгрупп проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Крамера-фон-Мизеса. Дескриптивные статистики переменных, соответствовавших нормальному распределению, представлены как среднее со стандартным отклонением.

Качественные признаки представлены в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах.

Для проверки статистических гипотез применялся дисперсионный анализ, множественные сравнения подгрупп высокого риска с контрольной проводилось с помощью критерия Данна, подгрупп высокого риска между собой с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Для сравнения количественных признаков применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Статистический анализ данных выполнен с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США).

При сравнении качественных признаков применяли метод  $\chi^2$  Пирсона и метод Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили путем

определением коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи считалась сильной при  $r > 0,7$ ; средней при  $r = 0,69 - 0,3$ ; слабой при  $r < 0,3$ . Статистически значимыми считали различия в частотах при уровне значимости  $p < 0,05$ , так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин

В главе представлены данные результатов анамнестических и клинических обследований 443 женщин основной и контрольной групп.

Возраст пациенток колебался от 30 до 37 лет (таблица 9). Средний возраст составил  $29,7 \pm 1,6$  лет. Средний возраст женщин с высоким пренатальным риском составил  $29,1 \pm 2,1$  года, в контрольной группе он составил  $30,2 \pm 2,2$  лет. Средний возраст пациенток между подгруппами высокого риска статистически значимо не различался и составил от 27,8 до 30,1 года. В целом, в группу обследуемых пациенток вошли женщины одной возрастной категории, группы не имели статистических различий ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 9 - Возрастные показатели обследованных женщин**

Характеристики \ Группа	Группа I, n=235					Группа II, n=208
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n=52	Группа I	
Возраст, лет	$30,1 \pm 2,2$	$27,4 \pm 2,1$	$29,3 \pm 2,16$	$29,8 \pm 2,2$	$29,1 \pm 2,1$	$30,2 \pm 2,2$

При отборе пациенток в обследуемые группы учитывалась масса тела женщин перед наступлением беременности. При определении массы тела женщин с наступлением беременности, учитывался ИМТ (вес, кг/рост,  $m^2$ ). По критериям ВОЗ он в норме составляет  $18-24,9 \text{ кг}/m^2$ , от 25 до  $29,9 \text{ кг}/m^2$  трактуют как избыток массы тела, от  $30 \text{ кг}/m^2$  - как ожирение [12]. В 1-й группе средний показатель ИМТ составил  $22,5 \pm 1,5 \text{ кг}/m^2$  в группе контроля –  $23 \pm 0,5 \text{ кг}/m^2$ , что не имело достоверных различий ( $p > 0,05$ ). В обеих группах беременность наступила со средним ИМТ -  $22,8 \pm 0,2 \text{ кг}/m^2$  ( $p > 0,05$ ). Хотя в подгруппе с высоким риском по развитию ПЭ отмечалось незначительное

увеличение массы тела в сравнении с другими подгруппами и с группой контроля (данные представлены в таблице 10).

**Таблица 10 - Индекс массы тела обследованных женщин**

Характеристики\ Группа	Группа I, n=235					Группа II, n=208
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n=52	Группа I	
ИМТ (кг/ м <sup>2</sup> )	22,9±1,9	24,1±2,1	23,3±2,0	21,7±1,9	22,5±1,5	23±0,5

Общий показатель экстрагенитальной заболеваемости (ЭГЗ) в основной группе составил 94,47%, в группе контроля – 26,92%, выявлено статистическое различие ( $p < 0,05$ ). Среди ЭГЗ в 1-й группе лидировала гипертоническая болезнь (ГБ) I и II степени без поражения органов мишеней в 92 (39,15±3,18%). По данным литературы патологическое повышение АД 140/90 мм рт.ст. и выше, обнаруживают во время рутинного измерения у 7–30% беременных [13]. Во 2-й группе ГБ встречалась только I степени в 10 (4,81±1,48%) случаев, статистические различия между группами значимы ( $p < 0,05$ ). ГБ в подгруппах - 1A-11,91%, 1B-13,19%, явилась достоверно значимой в сравнении со 2-й группой ( $p < 0,05$ ). Второе место в структуре ЭГЗ, заняли заболевания мочевыделительной системы (ЗМВС) включая хронический пиелонефрит, цистит и мочекаменную болезнь. Эти заболевания преобладали в 1-й группе 59 (25,11±2,83%) в сравнении со 2-й группой 14 (6,73±1,74%), различия явились достоверными ( $p < 0,05$ ). В подгруппах статистические различия отмечены между 1A – 3,83±1,25% и IC – 8,94±1,86 ( $p < 0,05$ ).

Большинство пациенток с варикозным расширением вен (ВРВ) нижних конечностей выявлена в 1-й группе – 57 (24,25±2,79%) случаев, т.е. каждая 4-я пациентка имела ВРВ в сравнении с контрольной группой – 11 (5,29±1,55%), что явилось достоверно значимым ( $p < 0,05$ ). Внутри 1-й группы, ВРВ преобладало в подгруппах 1A (8,94±1,86%) и 1B (7,66±1,73%) –

отличий с группой контроля не отмечено ( $p>0,05$ ). Между подгруппой - 1А и подгруппами - 1С ( $3,4\pm 1,18\%$ ), 1D - ( $4,26\pm 1,32\%$ ) имелись достоверные различия по частоте ВРВ ног ( $p<0,05$ ).

В контрольной группе НФЦЖ составили 21 ( $10,1\pm 2,09\%$ ), что явилось достоверно выше чем в 1-й группе 14 ( $5,96\pm 1,54\%$ ) ( $p<0,05$ ). Между подгруппами 1-й группы статистических различий не отмечалось ( $p>0,05$ ).

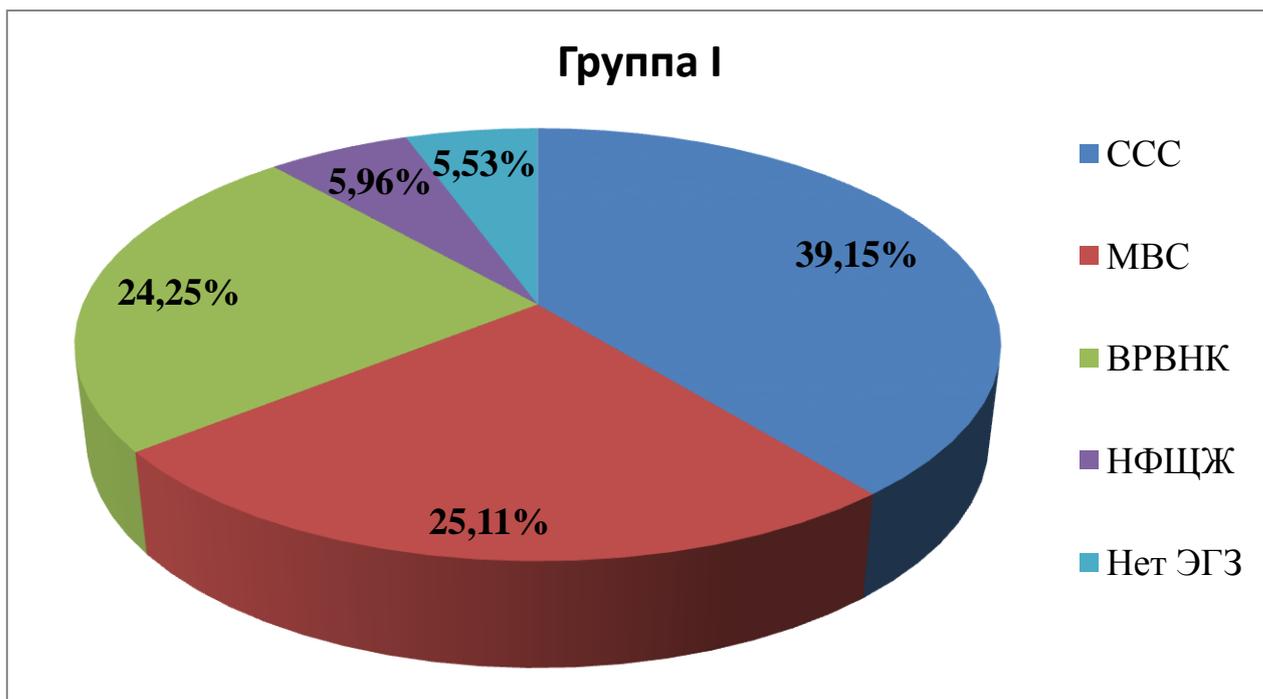
Данные по экстрагенитальной заболеваемости представлены в таблице 11.

**Таблица 11 - Структура и частота экстрагенитальных заболеваний**

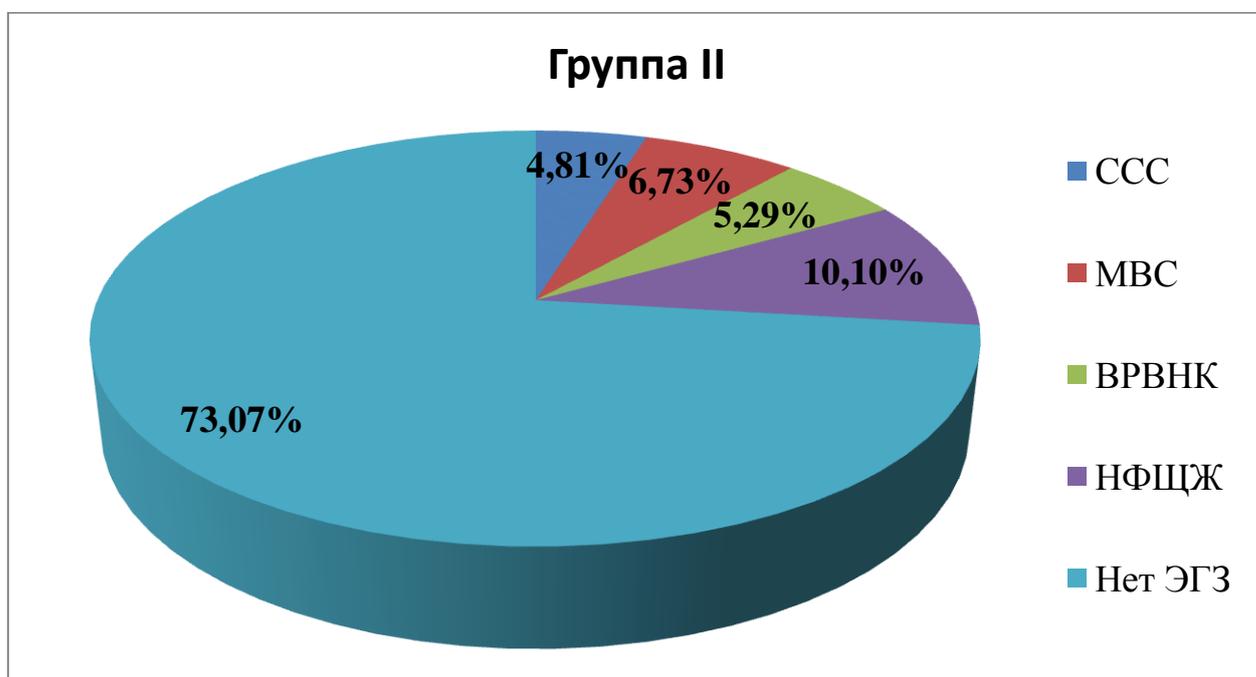
Характеристики\группа	Группа I, n=235 Абс(%)					Группа II, n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
<b>Заболевания ССС</b>	28 (11,91±2,11)*	31 (13,19±2,2)*	15 (6,38±1,59)	18 (7,66±1,73)*	92 (39,15±3,18) *	10 (4,81±1,48)
<b>Заболевания МВС</b>	9 (3,83±1,25)*	12 (5,11±1,44)	21 (8,94±1,86)	17 (7,23±1,69)	59 (25,11±2,83) *	14 (6,73±1,74)
<b>Варикозное расширение вен нижних конечностей</b>	21 (8,94±1,86)*	18 (7,66±1,73)*	8 (3,4±1,18)	10 (4,26±1,32)	57 (24,25±2,79) *	11 (5,29±1,55)
<b>Заболевания щитовидной железы</b>	6 (2,55±1,03)*	2 (0,85±0,6)*	2 (0,85±0,6)*	4 (1,7±0,84)*	14 (5,96±1,54)*	21 (10,1±2,09)
<b>ЭГЗ не отмечена</b>	5 (2,13±0,94)*	3 (1,28±0,73)*	2 (0,85±0,6)*	3 (1,2%±0,73)*	13 (5,53±1,49)*	152 (73,07±3,08)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

Графически частота и структура экстрагенитальной заболеваемости в группе с высоким пренатальным риском изображена на рисунке 2, в контрольной группе - на рисунке 3.



**Рисунок 2 – Структура и частота экстрагенитальной заболеваемости в группе с высоким риском пренатального скрининга**



**Рисунок 3 – Структура и частота экстрагенитальной заболеваемости в группе с низким риском пренатального скрининга**

Частота гинекологических заболеваний (ГЗ) в 1-й группе высокого перинатального риска отмечена в 210 (89,36±2,12%) случаях, во 2-й группе – 24 (13,94±2,43%), что имело достоверное статистическое различие ( $p<0,001$ ). В структуре ГЗ по данным анамнеза преобладали, опухоли яичников (ОЯ), (опухолевидные образования яичников - 63%, истинные опухоли – 37%) Оперативное лечение проведено до наступления беременности и верифицировано документально. В 1-й группе ОЯ указаны в 61 (25,96±2,86%) случаев, в контрольной 7 (3,37±1,25%), что явилось статистически значимым ( $p<0,05$ ). Достоверные значения показателей отмечены между 2-й группой и подгруппами 1А- 9,79±1,94% и 1В - 8,51±1,82% ( $p<0,05$ ). Миома матки (ММ) диагностирована в прегравидарном периоде и сохранялась с наступлением беременности, размеры миоматозных узлов составляли не более 3-4 см с благоприятным расположением в стенке матки. В 1-й группе ММ диагностирована в 51 (21,7±2,68%) случаев, контрольной 2 (0,96±0,68%) ( $p<0,01$ ). В подгруппах соответственно: 1А - 11,91±2,11%, 1В - 6,38%±1,59 отмечено достоверное различие с контрольной ( $p<0,05$ ).

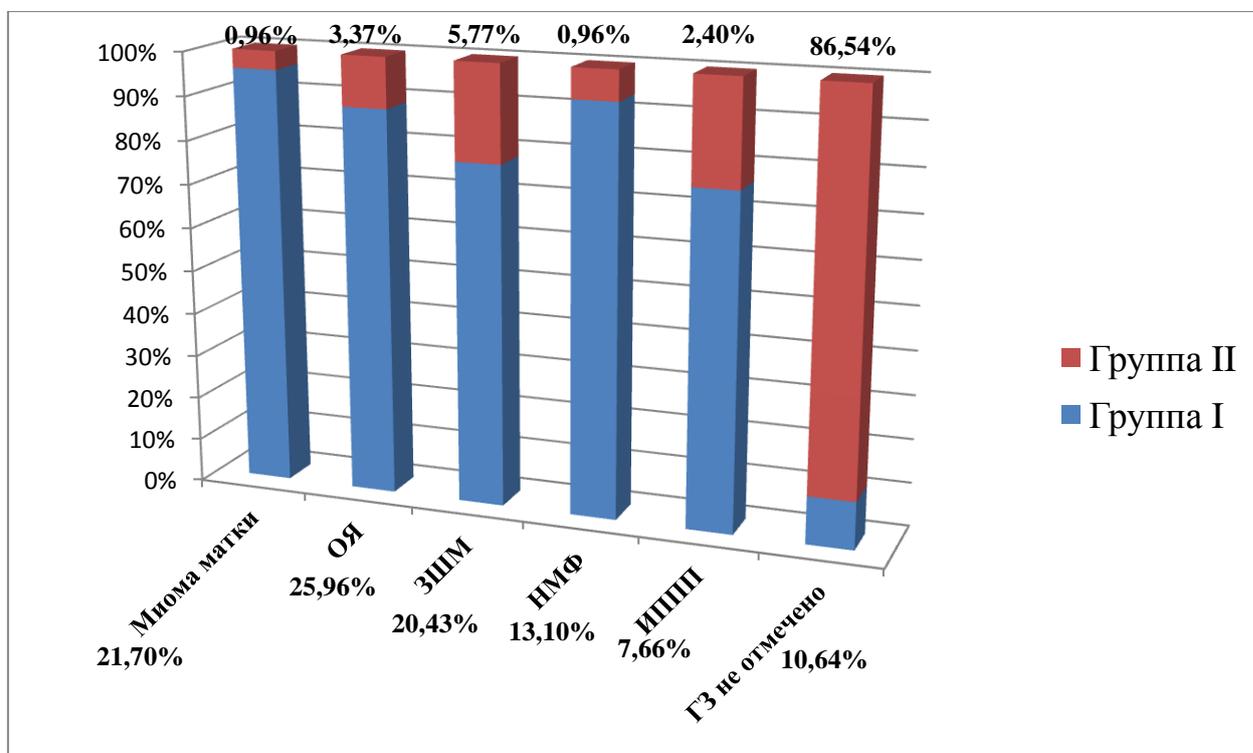
Во 2-й группе НМЦ в анамнеза отмечены в 2 (0,96±0,68%) случаях, в 1-й группе нарушения составили 31 (13,19±2,21%) с достоверным значением показателей ( $p<0,05$ ). Между контрольной группой и подгруппами 1В - 3,83±1,25% и 1D - 5,11±1,44% также выявлены достоверные различия ( $p<0,05$ ). Данные ГЗ представлены в таблице 12.

**Таблица 12 - Структура и частота гинекологических заболеваний**

Характеристики Группа	Группа I, n=235 Абс(%)					Группа II, n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
Миома матки	28 (11,91±2,11)	15 (6,38±1,59)	5 (2,13±0,94)*	3 (1,28±0,73)*	51 (21,7±2,68)	2 (0,96±0,68)
Опухолевидные образования яичников	23 (9,79±1,94)	20 (8,51±1,82)	12 (5,11±1,44)*	6 (2,55±1,03)*	61 (25,96±2,86)	7 (3,37±1,25)
Заболевания шейки матки, в том числе и в анамнезе	3 (1,28±0,73)	12 (5,11±1,44)*	9 (3,83±1,25)*	24 (10,21±1,97)*	48 (20,43±2,63)	12 (5,77±1,62)
Нарушение менструальной функции	4 (1,7±0,84)*	9 (3,83±1,25)	6 (2,55±1,03)*	12 (5,11±1,44)	31 (13,19±2,21)	2 (0,96±0,68)
Инфекции, передающиеся половым путем	3 (1,28±0,73)*	4 (1,7±0,84)*	8 (3,4±1,18)*	3 (1,28±0,73)*	18 (7,66±1,73)	6 (2,4±1,06)
ГЗ не отмечены	8 (3,4±1,18)	6 (2,55±1,03)	7 (2,98±1,11)	4 (1,7±0,84)	25 (10,64±2,01)	179 (86,54±2,37)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

Графически частота и структура гинекологических заболеваний в обеих группах изображена на рисунке 4.



**Рисунок 4 – Структура и частота гинекологических заболеваний**

Оценка паритета родов показала, что частота первобеременных в 1-й группе составила 71 (30,22±2,99%), во 2-й группе 68 (32,69±3,06%), что не имело достоверных различий ( $p < 0,05$ ). Заслуживает внимание группа женщин первородящих, имеющих в анамнезе беременности, которые в 1-й группе составили 69 (29,36±2,97%), во 2-й - 36 (17,31±2,47%) случаев, что имело значимые различия ( $p < 0,05$ ). Повторнородящие в обеих группах: 1-ой - 95 (40,43±3,2%) и 2-й - 104 (50±3,26%) соответственно, имели достоверные различия, указывающие на снижения перинатального риска у женщин, имеющих только роды в анамнезе ( $p < 0,05$ ). Данные отражены в таблице 13.

Таблица 13 - Распределение беременных по паритету

Характеристики \ Группа	Группа I, n=235 Абс(%)					Группа II, n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
Первобеременные	28 (11,91±2,11)*	21 (8,94±1,86)*	10 (4,26±1,32)*	12 (5,11±1,44)*	71 (30,22±2,99)	68 (32,69±3,06)
Повторнобеременные \ первородящи	23 (9,79±1,94)*	19 (8,09±1,78)*	9 (3,83±1,25)*	18 (7,66±1,73)*	69 (29,37±2,97)*	36 (17,31±2,47)
Повторнобеременные \повторно родящие	18 (7,66±1,73)*	26 (11,06±2,05)*	29 (12,34±2,15)*	22 (9,35±1,9)*	95 (40,41±3,2)*	104 (50±3,26)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

Оценка репродуктивного анамнеза у 148 (62,98%) первородящих, повторно-беременных 1-й группы, и 104 (50%) во 2-й показала, что в основной группе преобладали пациентки с самопроизвольным абортom (СА) в анамнезе – 55 (37,16±3,97%), во 2-й группе в 24 (23,08±4,13%) – различия статистически значимые ( $p<0,05$ ). Высокая частота СА отмечена в подгруппах (1B, 1C, 1D) основной группы (от 35% до 53,33%), значения явились достоверными в сравнении с контрольной группой ( $p<0,05$ ). Искусственное прерывание беременности (ИПБ) в анамнезе первородящих, явилось достоверно значимым между подгруппой IA - 23,73±3,49% и контрольной - 11,54±3,13% ( $p<0,05$ ). Результаты представлены в таблице 14.

Репродуктивный анамнез у 87(37,02%) повторнородящих 1-й группы и у 104(50%) 2-й группы показал, что СА в анамнезе 1-й группы составил – 20 (22,99±4,51%), во 2-й СА – 18 (17,31±3,71%) – различия не выявлены ( $p>0,05$ ). ИПБ преобладало в 1-й группе – 17 (19,54±4,25%) случаев, во 2-й – 10 (9,62±2,89%), выявлено достоверное различие между группами ( $p<0,05$ ). Данные представлены в таблице 15.

**Таблица 14 - Исходы предыдущих беременностей у первородящих пациенток**

Характеристики\Группа	Группа I, n=148 Абс(%)					Группа II, n=104 Абс(%)
	IA n=59	IB n=40	IC n=19	ID n= 30	Группа I	
Искусственное прерывание беременности	14 (23,73±3,49)	5 (12,5±2,72)*	1 (5,26±1,83)*	2 (6,67±2,05)*	22 (14,86±2,92)*	12 (11,54±3,13)
Самопроизвольное прерывание беременности	17 (28,81±3,72)*	14 (35±3,95)	8 (42,11±4,06)	16 (53,33±4,1)	55 (37,16±3,97)	24 (23,08±4,13)
Перво-беременные	28 (47,46±4,1)	21 (52,5±4,1)	10 (52,63±4,1)*	12 (40±4,02)	71 (47,98±4,11)	68 (65,38±4,67)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

**Таблица 15 - Исходы предыдущих беременностей у повторнородящих пациенток**

Характеристики \ Группа	Группа I, n=87 Абс(%)					Группа II, n=104 Абс(%)
	IA n=10	IB n=26	IC n=29	ID n= 22	Группа I	
Искусственное прерывание беременности	4 (40±2,25)*	2 (7,69±1,61)	14 (48,28±3,1)	2 (9,09±1,96)	17 (19,54±4,25)	10 (9,62±2,89)
Самопроизвольное прерывание	4 (40±2,25)	1 (3,85±1,14)	7 (24,14±2,92)	8 (36,36±3,1)	20 (22,99±4,51)	18 (17,31±3,71)
Без репродуктивных потерь	2 (20±1,14)	23 (88,46±4,73)	8 (27,58±3,1)	12 (54,55±3,7)	50 (57,47±5,3)	76 (73,07±4,35)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

Оценивая акушерский анамнез по структуре родов у повторнородящих пациенток выявлено, что своевременные роды во 2-й группе преобладали и составили 176 (84,62±2,5%) в 1-й группе 135 (57,45±3,42%), имея достоверные различия ( $p<0,001$ ). Следует отметить, что запоздалые роды в анамнезе в 1-й группе отмечены только в подгруппе IA (высокий риск ХА) 8 (3,4±1,18%) случаев, что не имело различий с контролем ( $p>0,05$ ). ПР в анамнезе преобладали в группе женщин с высоким пренатальным риском 92 (39,15±3,38%) случаев, в контрольной группе 21 (10,1±2,08%), имея достоверные различия ( $p<0,001$ ). Различия между подгруппами (1А-5,96%,

1В-13,19%, 1С-8,08%, 1D -11,91%) и группой контроля не отмечены ( $p>0,05$ ). Данные представлены в таблице 16.

**Таблица 16 - Роды в анамнезе у повторнородящих пациенток**

Характеристики\Группа	Группа I, n=87 Абс(%)					Группа II, n=104 Абс(%)
	IA n=10	IB n=26	IC n=29	ID n= 22	Группа I	
Преждевременные роды	3 (30±1,54)	11 (42,31 ±2,2)*	9 (31,03±1,8)*	10 (45,45±2,11)*	33 (37,93±3,38)	10 (9,62±2,08)
Своевременные роды	5 (50±2,6)	15 (57,69±2,32)	20 (68,97±2,14)	12 (54,55±1,97)	52 (59,77±3,42)	88 (84,62±2,5)
Запоздалые роды	2 (20±1,18)*	0	0	0	2 (2,3±1,18)*	6 (5,77±1,55)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

### 3.2 Результаты пренатального скрининга в 1 триместре беременности.

При анализе результатов биохимического скрининга в 1 триместре беременности у пациенток с высоким риском пренатального скрининга в 1 группе уровень PAPP-A в среднем составил  $1,08\pm 0,2$  МоМ. Из них с высоким пренатальным риском по ХА средний показатель PAPP-A составил  $0,342\pm 0,2$  МоМ, по ПЭ  $1,16\pm 0,3$  МоМ, ЗРП  $-0,9\pm 0,2$  МоМ, по ПР  $-1,19\pm 0,2$  МоМ. В группе с низким пренатальным риском средний показатель PAPP-A составил  $1,15\pm 0,2$  МоМ, в группе I средний показатель составил  $0,9\pm 1$  МоМ. В группе I этот показатель был меньше единицы в сравнении с контрольной группой, но в подгруппах отмечалась следующая картина: в подгруппах IA и IC уровень PAPP-A был меньше единицы, а в подгруппах IB и ID – больше единицы.

Показатели PIGF в группе контроля были выше  $0,759$  МоМ, чем в группе I ( $0,48$ ) ( $p<0,05$ ). В подгруппах статистически значимой разницы в этом показателе не было отмечено. Подгруппа IB имела средний показатель  $0,28$ , что в 3,5 раза меньше, чем в контрольной группе, в 2 раза меньше в сравнении с подгруппой IA, в 1,3 раза меньше, чем в подгруппе IC, и в 2,2 раза меньше, чем в подгруппе ID. Показатели биохимического скрининга представлены в таблице 17.

Средний размер ТВП в группах распределился так: I – 1,85 мм, II – 3,21 мм. Внутри группы I значимых различий не отмечено.

**Таблица 17 - Результаты биохимического скрининга в 1 триместре беременности**

Характеристики \ Группа	Группа I, n=235					Группа II, n=208
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
<b>βХГЧ (МоМ)</b>	1,89	1,01	1,28	0,99	1,29±0,6	1,17±0,2
<b>βХГЧ (МЕ/л)</b>	150,76*	29,30*	35,992*	52,100	67,038	85,60
<b>PAPP-A (МоМ)</b>	0,34±0,2	1,16±0,3	0,9±0,2	1,19±0,2	1,08±0,2	1,15±0,2
<b>PAPP-A (МЕ/л)</b>	2,960	1,953*	1,734	5,620	3,067	5,430
<b>PIGF (МоМ)</b>	0,58	0,28*	0,37*	0,7	0,48	0,759
<b>PIGF (pg/ml)</b>	21,700	6,520*	7,439*	23,4	14,765	19,97

\* -  $p < 0,05$

Показатели биохимического скрининга в 1 триместре беременности оценивались по медиане – МоМ (референтные показатели 0,5 - 2,0 МоМ). Наличие носовой кости, определено у всех пациенток 1-й и 2-й группах. В подгруппе 1А «высокого» риска по ХА (n=69), для исключения хромосомных болезней в 54 случаях использовались инвазивные методы (биопсия ворсин хориона, кордоцентез, амниоцентез) и в 15 случаях неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). В основной группе с высоким риском пренатального скрининга уровень β-ХГЧ составил 1,29±0,6 МоМ, во 2-й группе - 1,17±0,2 МоМ, был снижен в сравнении с основной группой, достоверные различия не отмечены ( $p > 0,05$ ). PAPP-A в 1 группе составил 1,08±0,2 МоМ (1А - 0,34±0,2 МоМ, 1В - 1,16±0,3, 1С - 0,9±0,2, 1D - 1,19±0,2 МоМ, во 2-й - 1,15±0,2 МоМ, различий между группами не отмечено ( $p > 0,05$ ). Отмечено снижение МоМ для PAPP-A в подгруппе - 1А в сравнении с группой контроля, различия явились статистически значимы

( $p < 0,05$ ). Дополнительные параметры, которые оценивались при пренатальном скрининге 1-го триместра, представлены в таблице 18.

**Таблица 18 - Параметры, оцениваемые при пренатальном скрининге 1-го триместра**

Показатели	Группа I, n=235 Абс(%)				Группа I	Группа II n=208
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52		
Возраст	30,1±2,2	27,4±2,1	29,3±2,16	29,8±2,2	29,1±2,1	30,2±2,2
ИМТ кг/ м <sup>2</sup>	22±1,97	24±2,03	23±1,99	21±1,94	22,5±1,5	23±0,5
Паритет: первородящи/ повторнородя щие	51 18	40 26	19 29	30 22	140 95	104 104
КТР, мм	66,7±1,7*	60±1,0	61,72±1,3	75,150±1,4*	65,893±0,9	56,9±1,1
ТВП, мм	3,517±1,6*	1,157±0,7	1,74±0,9	2,3±1,2*	2,178±1,1	1,667±0,8
Носовая кость	есть	есть	есть	есть	есть	есть
Венозный проток PI	1,235±0,2*	1,040±0,1	1,112±0,15	0,9±0,07	1,072±0,13	1,11±0,15
Маточные артерии PI	2,303±1,41*	1,77±1,11	2,492±1,54*	1,608±1,04	2,043±1,28	1,228±1,17
Среднее АД мм рт ст	78,125±0,93	104,79±1,15*	90,215±1,06*	80,209±0,97	88,335±1,03	86,444±1,00
Длина ц/к,мм	39,3±1,2	39±1,2	38±1,4	39,5±1,3	38,95±1,2	39,1±1,1

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

### 3.3 Особенности течения беременности в I триместре беременности (до 13 недель)

По частоте осложнений в 1 триместре настоящей беременности не установлено различий между подгруппами высокого риска и группой контроля для раннего токсикоза. Частота угрожающего самопроизвольного выкидыша существенно различалась между подгруппами с высоким риском и группой контроля 17-54% против 3,9% ( $p < 0,05$ ). Такие же статистически значимые различия отмечены по частоте кровотечения: в группе с высоким

риском она составила 13-40% против 1% в группе контроля ( $p < 0,05$ ), ЖДА статистически значимо чаще наблюдалась в подгруппах высокого риска по развитию ХА, ПЭ и ЗРП по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Такие осложнения при беременности, как респираторные заболевания верхних дыхательных путей, рвота беременных, инфекция МВП, между группами не имели статистических различий ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблице 19.

**Таблица 19 - Осложнения беременности в 1 триместре**

Группы/ Осложнения беременности	Группа I Абс n=235					Группа II Абс(%) n=208
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Угрожающий аборт (O20.0)	12 (5,11±1,53)	12 (5,11±1,53)	15 (6,38±1,69)*	28 (11,91±2,24)*	67 (28,51±3,13)*	8 (3,85±1,33)
Кровотечения в ранние сроки беременности (O20.8)	9 (3,83±1,33)	24 (10,21±2,1)*	19 (8,08±1,89)*	17 (7,23±1,8)*	69 (29,36±3,16)*	2 (0,96±0,68)
Анемия (O99.0)	9 (3,83±1,33)	13 (5,53±1,58)*	8 (3,4±1,26)	3 (1,28±0,78)	33 (14,04±2,41)*	6 (2,88±1,16)
Рвота беременных (O21.0,O21.1)	5 (2,13±1,0)	4 (1,7±0,89)	3 (1,28±0,78)	1 (0,43±0,45)	13 (5,53±1,58)	9 (4,33±1,41)
Инфекции мочеполовых путей (O23.0,O23.1)	1 (0,43±0,45)	0	1 (0,43±0,45)	0	2 (1,28±0,78)	2 (0,96±0,68)
Острые респираторные заболевания	1 (0,85±0,64)	3 (1,28±0,78)	2 (1,28±0,78)	1 (0,43±0,45)	9 (3,83±1,33)	4 (1,92±0,95)
Неосложненное течение	32 (13,62±2,38)	10 (4,26±1,4)	0	2 (0,85±0,64)*	44 (18,72±2,7)	177 (85,1±2,47)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

Все пациентки в 1 триместре получали фолиевую кислоту 400 мкг в день во внутрь до 12 недель (согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г.№ 572н).

Медикаментозная коррекция осложнений 1-го триместра беременности проводилась у 69,79% пациенток в группе I в сравнении с группой II -27,88% ( $p < 0,05$ ). Доля гормональной терапии составила 35,32% группе I, а в группе II гормонотерапию получали 15,38% пациенток ( $p < 0,05$ ). Магнезиальную терапию получали чаще пациентки группы I в 2,5раза больше, чем в группе

II, статистически значимых различий между подгруппами не отмечалось ( $p>0,05$ ). Данные в таблице 20.

**Таблица 20 - Использование лекарственных препаратов в I триместре беременности**

Группы/ Лекарственные препараты	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II, n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Сульфат магния	18 (7,66±1,73)	21 (8,94±1,86)	19 (8,09±1,78)	23 (9,79±1,94)*	81 (34,47±3,1)*	26 (12,5±2,29)
Препараты прогестерона	14 (5,96±1,82)	23 (9,79±1,94)	25 (10,64±2,01)	21 (8,94±1,8)	83 (35,32±3,7)*	32 (15,38±2,5)
Сочетание препаратов магния с препаратами прогестерона	8 (3,40±1,54)	4 (1,70±0,84)	3 (1,28±0,73)	5 (2,13±0,94)	20 (8,51±3,12)*	15 (7,21±1,79)
Без медикаментозной коррекции	29 (12,34±1,15)	18 (7,66±1,7)	1 (0,43±0,42)	3 (1,28±0,7)	51 (21,70±2,69) *	135 (64,90±3,3)

\* - различия между значениями подгрупп I-ой группы и показателями II группы  $p<0,05$

### **3.4 Особенности течения беременности во II триместре беременности (13-27 недель)**

По частоте осложнений во 2 триместре настоящей беременности не установлено различий между подгруппами высокого риска и группой контроля. Частота угрожающего самопроизвольного выкидыша и угрожающих преждевременных родов существенно различалась между подгруппами с высоким риском и группой контроля 30,43-80,77% против 4,81% ( $p<0,05$ ). ЖДА статистически значимо чаще наблюдалась в группе высокого риска по развитию 13,46-22,73% по сравнению с контролем 2,4% ( $p<0,05$ ). Инфекция мочеполовых путей в группе высокого риска отмечено незначительно выше 1,52-6,25% против группы низкого риска – 0,96% ( $p>0,05$ ). Статистически значимых различий для острых респираторных заболеваний во 2 триместре беременности в группах не выявлено. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Течение беременности во 2 триместре беременности

Группы/ Осложнения беременности	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Угрожающий аборт (O20.0), Угрожающие преждевременные роды (O47.0)	21 (30,43±3,00)*	36 (54,54±3,25)*	34 (70,83±2,97)*	42 (80,77±2,57)*	133 (56,6±3,23)*	10 (4,81±1,48)
Анемия (O99.0)	11 (15,94±2,39)	15 (22,73±2,73)*	8 (16,67±2,43)*	7 (13,46±2,23)	41 (17,45±2,48)*	5 (2,4±1,06)
Гестационный сахарный диабет, диетотерапия (O24.4)	4 (5,8±1,52)	5 (7,58±1,73)	1 (2,08±0,93)	2 (3,85±1,26)	12 (5,1±1,44)	18 (8,65±1,95)
Инфекции мочеполовых путей (O23.0, O23.1)	2 (2,9±1,09)	1 (1,52±0,79)	3 (6,25±1,58)*	1 (1,92±0,89)	7 (2,98±1,11)	2 (0,96±0,68)
Острые респираторные заболевания	1 (1,45±0,78)	3 (4,54±1,36)	2 (4,17±1,3)	0	6 (2,55±1,03)	4 (1,92±0,95)
Неосложненное течение	30 (43,48±3,23)*	6 (9,09±1,88)	0	0	36 (16,6±2,43)*	171 (82,21±2,65)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

Проводилось исследование отделяемого цервикального канала и мочи. Частота выявляемости *St.agalactica* из цервикального канала была высокой в основной группе, в подгруппах IA, IC, ID (2,9-8,33%) и по *St.aureus* во всех подгруппах (1,52-3,85%) против группы низкого риска (1,92-0,96%) – таблица 22.

Таблица 22 - Результаты посева содержимого цервикального канала

Группы/ Характеристики	Группа I n=235 Абс (%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
<i>E. Colli</i>	2 (2,9±1,09)	2 (3,03±1,12)	1 (2,08±0,93)	1 (1,92±0,89)	6 (2,55±1,03)	5 (2,4±1,06)
<i>Enterobacter</i>	0	1 (1,52±0,8)	2 (4,16±1,3)*	2 (3,85±1,26)*	5 (2,13±0,94)*	4 (1,92±0,95)
<i>St.agalactica</i>	1 (2,9±1,9)	1 (1,52±0,8)	4 (8,33±1,8)*	2 (3,85±1,26)	8 (3,4±1,18)	4 (1,92±0,95)
<i>St.aureus</i>	1 (2,9±1,9)*	1 (1,52±0,8)	1 (2,08±0,93)	2 (3,85±1,26)*	5 (2,13±0,94)*	2 (0,96±0,68)
Роста микрофлоры нет	65 (91,3±1,84)	61 (92,41±1,73)	40 (83,35±2,43)	45 (86,53±2,23)	211 (89,79±1,97)	193 (92,79±1,79)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

При исследовании данных посева мочи статистически значимые различия имелись в подгруппах высокого риска IC и ID по всем видам микроорганизмов, которые высеивались (*E. Colli*, *Enterobacter*, *St.agalactica*), против группы контроля. В подгруппе по высокому риску развития ХА - IA и ПЭ- IB, в посеве мочи не было роста микрофлоры. Данные представлены в таблице 23.

**Таблица 23 - Результаты посева мочи**

Группы/ Характеристики	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
<i>E. Colli</i>	0	0	2 (4,16±1,3)*	1 (1,92±0,89)	3 (1,28±0,73)	2 (0,96±0,67)
<i>Enterobacter</i>	0	1 (1,52±0,8)	2 (4,16±1,3)	1 (1,92±0,89)	4 (1,7±0,84)*	1 (0,48±0,44)
<i>St.agalactica</i>	0	0	1 (2,08±0,93)*	1 (1,92±0,89)	2 (0,85±0,6)	1 (0,48±0,47)
Роста микрофлоры нет	69 (100)	65 (98,48±0,8)	43 (89,6±1,99)	49 (94,24±1,52)	226 (96,17±1,25)	204 (98,08±0,95)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p<0,05$

Частота нарушений кровотока 19,14% в системе мать-плацента-плод в группе высокого риска, что было значимо выше в сравнении с группой низкого риска 11,06% вне зависимости имеется ли в группах ЗРП или нет ( $p<0,05$ ), причем особенно статистически значимо это было в подгруппе риска развития по ЗРП (50%) ( $p<0,05$ ). Подробные данные представлены в таблице 24.

**Таблица 24 - Состояние фето-маточно-плацентарного кровотока во 2 триместре беременности**

Группы/ Характеристики	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
Нарушение МПК и ФПК (без ЗРП)	2 (2,9±1,09)	7 (10,61±2,01)*	14 (29,17±2,0)*	5 (9,62±1,92)	28 (11,91±2,11)*	14 (6,73±1,74)
Нарушение МПК и ФПК (+ ЗРП)	1 (1,45±0,78)	3 (4,55±1,36)	10 (20,83±2,65)*	3 (5,77±1,52)	17 (7,23±1,69)*	9 (4,33±1,41)
Без нарушений МПК и ФПК	66 (95,65±1,33)	56 (84,84±2,24)	24 (50±3,26)*	44 (84,61±2,35)	190 (80,86±2,57)	185 (88,94±2,17)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p<0,05$

Имелось статистически значимое различие между двумя основными группами – в группе высокого риска 70,64% пациенток получали медикаментозное лечение в группе контроля 40,86% ( $p < 0,05$ ). Всем исследуемым беременным в подгруппах IC и ID назначались лекарственные препараты. Частота использования сульфата магния в группе высокого риска составила 11,59-61,54% в сравнении с группой низкого риска 5,77% ( $p < 0,05$ ). Достоверно значимо отмечено использование токолитиков в группе I 11,91%, особенно в подгруппах IC и ID 18,75%-21,16%, в сравнении с группой II 2,88% ( $p < 0,05$ ). Прием препаратов железа, микронизированного прогестерона, антибактериальных препаратов, низкомолекулярных гепаринов статистически не отличалось между исследуемыми группами. Показатели собраны в таблице 25.

**Таблица 25 - Использование лекарственных препаратов во 2 триместре беременности**

Группы/ Характеристики	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Сульфат магния	8 (11,59±2,09)	14 (21,21±2,67)*	20 (41,68±3,22)*	32 (61,54±3,17)*	74 (31,49±3,03)*	12 (5,77±1,62)
Атосибан\гинипрал	2 (2,9±1,09)	6 (9,09±1,87)	9 (18,75±2,55)*	11 (21,16±2,66)*	28 (11,91±2,11)*	6 (2,88±1,16)
Микронизированный прогестерон	1 (1,45±0,78)	2 (3,03±1,12)	3 (6,25±1,58)*	8 (15,38±2,35)*	14 (5,96±1,54)	9 (4,33±1,41)
Низкомолекулярные гепарины	1 (1,45±0,78)	3 (4,55±1,36)	7 (14,48±2,29)*	1 (1,92±0,89)	12 (5,11±1,44)	10 (4,81±1,48)
Препараты железа	0	2 (3,03±1,12)	2 (4,17±1,3)*	0	4 (1,7±0,84)	6 (2,88±1,16)
Антибактериальные препараты	8 (11,59±2,09)	10 (12,15±2,13)	4 (8,33±1,8)	0	22 (9,36±1,9)	19 (9,13±1,99)
Антиагреганты	2 (2,9±1,09)	7 (10,61±2,01)	3 (6,25±1,58)	0	12 (5,11±1,44)	23 (11,06±2,17)
Не использовали медикаментозные препараты	47 (68,12±3,04)	22 (36,33±1,14)	0	0	69 (29,36±2,97)	123 (59,13±3,41)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

### 3.5 Особенности течения беременности в III триместре беременности (с 28 недели)

Осложнения беременности в 3 триместре имели сходную структуру, что и во 2 триместре. Среди осложнений в группе с высоким пренатальным риском преобладали угрожающие преждевременные роды 43,83%, в группе контроля – преэклампсия 24,04%. Частота угрозы преждевременных родов статистически значимо отмечена в группе I – 43,83% против группы II - 10,1% ( $p < 0,05$ ). Причем во всех подгруппах (24,64%, 31,82%, 47,92%, 80,77%) угрожающие преждевременные роды встречались чаще, чем в группе контроля 10,1% ( $p < 0,05$ ). Частота преэклампсии не имела отличий между группами 23,4% - 24,04% ( $p > 0,05$ ). Однако в подгруппе с высоким риском по развитию ПЭ (IV) частота ПЭ была значимо выше, чем в группе контроля 33,33% против 24,04% ( $p < 0,05$ ). В подгруппе с высоким риском по развитию ПР частота ПЭ была значимо ниже, чем в группе II 3,85% против 24,04% ( $p < 0,05$ ).

ЖДА статистически значимо чаще наблюдалась в группе высокого риска по развитию ХА, ПЭ, ЗРП, 11,59-18,18-14,58% по сравнению с контролем 3,37% ( $p < 0,05$ ). По частоте осложнений в 3 триместре настоящей беременности не установлено различий между подгруппами высокого риска и группой контроля для гестационного сахарного диабета, коррегируемого диетотерапией ( $p > 0,05$ ). С инфекцией мочеполовых путей пациенток в группе высокого риска было незначительно больше 1,52-4,17% против группы низкого риска – 0,96% ( $p < 0,05$ ). Для острых респираторных заболеваний в 3 триместре беременности в группах выявлены статистически значимые различия для подгрупп IV (4,54%), IC (4,17%), ID (5,77%) и группы контроля (1,92%) ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Течение беременности в 3 триместре беременности

Группы/ Осложнения беременности	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Угрожающие преждевременные роды (O47.0)	17 (24,64±2,88)*	21 (31,82±3,04)*	23 (47,92±3,25)*	42 (80,77±2,57)*	103 (43,83±3,24)*	21 (10,1±2,09)
Преэклампсия	18 (26,09±2,86)	22 (33,33±3,07)	13 (27,08±2,89)	2 (3,85±1,26)*	55 (23,4±2,76)	50 (24,04±2,97)
Анемия (O99.0)	8 (11,59±2,09)*	12 (18,18±2,51)*	7 (14,58±2,3)*	2 (3,85±1,26)	29 (12,34±2,15)*	7 (3,37±1,25)
Гестационный сахарный диабет, диетотерапия (O24.4)	4 (5,8±1,52)	5 (7,58±1,73)	1 (2,08±0,93)	2 (3,85±1,26)	12 (5,1±1,44)	18 (8,65±1,95)
Инфекции мочеполовых путей (O23.0,O23.1)	0	1 (1,52±0,8)	2 (4,17±1,3)*	1 (1,92±0,89)	4 (1,7±0,84)	2 (0,96±0,68)
Острые респираторные заболевания	1 (1,45±0,78)	3 (4,54±1,36)	2 (4,17±1,3)	3 (5,77±1,52)*	9 (3,83±1,03)	4 (1,92±0,95)
Неосложненное течение	21 (30,43±3,00)	2 (3,03±1,12)	0	0	23 (9,79±2,43)	171 (82,21±2,65)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

Частота нарушений МПК и ФПК встречалась чаще в группе с высоким риском ПС 51,06% в сравнении с контролем 26,44% ( $p < 0,05$ ). Причем там, где нарушение кровотока не сопровождалось ЗРП, частота нарушений МПК и ФПК была больше в подгруппах с высоким риском по развитию ЗРП и ПР, а там, где имелась ЗРП – частота выше была в подгруппах с высоким риском по развитию ХА и ПЭ. (Таблица 27).

Таблица 27 – Состояние фето-маточно-плацентарного кровотока в 3 триместре беременности

Группы/ Характеристики	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Нарушение МПК и ФПК (без ЗРП)	6 (8,7±1,84)	6 (9,09±1,87)	13 (27,08±2,9)*	17 (32,69±3,06)*	42 (17,87±2,5)	23 (11,06±2,17)
Нарушение МПК и ФПК (+ ЗРП)	35 (50,72±3,26)*	18 (27,27±2,91)*	11 (22,92±2,74)	14 (26,92±2,89)*	78 (33,19±3,07)*	32 (15,38±2,5)
Без нарушений МПК и ФПК	28 (40,58±3,2)	42 (63,64±3,14)	24 (50±3,26)	21 (40,38±3,2)	115 (48,94±3,26)	153 (73,56±3,06)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

Частота многоводия и маловодия статистически значимо выше встречалась в группе с высоким риском ПС, причем во всех подгруппах (многоводие 30,43-15,38%, маловодие 39,58%-12,12%) в сравнении с контролем (многоводие 6,25%, маловодие 7,69%) ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в таблице 28.

**Таблица 28 - Патология околоплодных вод**

Группы/ Характеристики	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
<b>Многоводие (ИАЖ 250-380 мм)</b>	21 (30,43±3,0)*	12 (18,18±2,52)*	9 (18,75±2,55)*	8 (15,38±2,35)	50 (21,28±2,67)*	13 (6,25±1,68)
<b>Маловодие (ИАЖ 90-70 мм)</b>	11 (15,94±2,39)	8 (12,12±2,13)	19 (39,58±3,19)*	7 (13,46±2,23)	45 (19,15±2,57)*	16 (7,69±1,85)
<b>Нормоводие (ИАЖ 100- 240мм)</b>	37 (53,63±3,25)	46 (69,7±2,9)	20 (41,67±3,22)	37 (71,16±2,96)	140 (59,57±3,2)	179 (86,06±2,4)

\* -  $p < 0,05$

Несоответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку чаще наблюдалась в группе высокого пренатального риска 41,29% против контроля 17,31% ( $p < 0,05$ ). Структурные изменения в плаценте чаще встречались в группе I 56,17%, чем в группе II 15,38% ( $p < 0,05$ ). Во всех подгруппах имелись статистически значимые различия по наличию кальцинатов 17,39-46,15% в сравнении с контролем 1,06%, по наличию кист плаценты 6,25-15,38% против 1,44%, по наличию расширения МВП 10,14-23,08% против 2,88% ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в таблицах 29 и 30.

**Таблица 29 - Степень зрелости плаценты у обследованных пациенток в 3 триместре беременности**

Характеристики \ Группа	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
<b>0 степень</b>	0	2 (3,03±1,12)	12 (25±2,82)	1 (1,92±0,89)	15 (6,38±1,59)	0
<b>I степень</b>	2 (2,89±1,09)	3 (4,55±1,34)	4 (8,33±1,8)*	6 (11,54±2,08)*	15 (6,38±1,59)*	8 (3,85±1,33)
<b>II степень</b>	20 (57,97±3,21)*	27 (40,91±3,21)*	9 (18,75±2,55)	11 (21,15±2,66)	67 (28,52±2,94)*	28 (13,46±2,37)
<b>III степень</b>	47 (39,14±3,18)	34 (51,51±3,26)	23 (47,92±3,26)	34 (65,39±3,1)	138 (58,72±3,21)	172 (82,69±2,62)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

**Таблица 30 - Наличие кальцинатов, кист и расширения МВП в плаценте у обследованных пациенток в 3 триместре**

Характеристики \ Группа	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Наличие кальцинатов	12 (17,39±2,47)	15 (22,73±2,73)*	21 (43,75±3,24)*	24 (46,15±3,25)*	72 (30,64±3,01)*	23 (11,06±2,17)
Наличие кист	5 (7,25±1,69)*	6 (9,09±1,87)*	3 (6,25±1,58)*	8 (15,38±2,35)*	22 (9,36±1,9)*	3 (1,44±0,83)
Наличие расширения МВП	7 (10,14±1,97)	8 (12,12±2,12)	11 (22,92±2,74)*	12 (23,08±2,75)*	38 (16,17±2,4)	6 (2,88±1,16)
Обычная структура	45 (65,22±3,11)	37 (56,06±3,24)	13 (27,08±2,89)	8 (15,38±2,35)	103 (43,83±3,24)	176 (84,62±2,5)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

Медикаментозную терапию в группе высокого риска получали 58,72% пациенток в сравнении с группой контроля - 37,98% ( $p < 0,05$ ). Частота использования сульфата магния значительно выше отмечена в группе высокого риска в подгруппах ПЭ, ЗРП и ПР 24,24-22,92-53,85% соответственно в сравнении с группой низкого риска 6,25% ( $p < 0,05$ ). Достоверно значимых различий не отмечено в использовании токолитиков ( $p > 0,05$ ). Прием препаратов железа, микронизированного прогестерона, антибактериальных препаратов, низкомолекулярных гепаринов статистически не отличалось между исследуемыми группами ( $p > 0,05$ ). Показатели представлены в таблице 31.

**Таблица 31- Использование лекарственных препаратов в 3 триместре беременности**

Характеристики \ Группа	Группа I n=235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Сульфат магния	5 (7,25±1,69)	16 (24,24±2,79)*	11 (22,92±2,99)*	28 (53,85±3,25)*	60 (25,53±2,84)*	13 (6,25±1,68)
Атосибан\гинипрал	0	5 (7,58±1,73)	3 (6,25±1,58)	8 (15,38±2,35)*	16 (6,81±1,64)*	2 (0,96±0,68)
Микронизированный прогестерон	0	2 (3,03±1,12)	1 (2,08±0,93)	5 (9,62±1,92)*	8 (3,44±1,19)	4 (1,92±0,95)
Низкомолекулярные гепарины	1 (1,45±0,78)	3 (4,55±1,36)	7 (14,58±2,3)*	1 (1,92±0,89)	12 (5,11±1,44)	9 (4,33±1,41)
Препараты железа	4 (5,8±1,52)	3 (4,55±1,36)	5 (10,42±1,99)	2 (3,85±1,25)	14 (5,96±1,54)	24 (11,54±2,22)
Антибактериальные препараты	2 (2,9±1,09)	6 (9,09±1,85)*	4 (8,33±1,8)*	3 (5,77±1,52)	15 (6,38±1,59)	8 (3,85±1,33)
Антиагреганты	2 (2,9±1,09)	3 (4,55±1,36)	6 (12,5±2,16)	2 (3,85±1,25)	13 (5,53±1,49)	19 (9,13±1,99)
Не использовали медикаментозные препараты	55 (79,7±2,62)	28 (42,42±3,22)	11 (22,92±2,99)	3 (5,77±1,52)	97 (41,28±3,21)	129 (62,02±3,36)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

### 3.6. Фетальные потери и реализация рисков по развитию ПЭ, ЗРП, ПР

Среди обследуемых пациенток фетальные потери составили 8 случаев (1,8%). Причем в группе I и группе II показатели составили 1,7% и 1,92%, не имея статистических различий ( $p > 0,05$ ). Случаев фетальных потерь не отмечено в подгруппах с высоким риском по развитию ПЭ и ПР. Значимой разницы не обнаружено между группой контроля, подгруппой с высоким риском развития ХА у плода и ЗРП (соответственно 1,45%, 1,92%, 2,08%). В этих подгруппах риск фетальных потерь сравним с группой с низким пренатальным риском. (Таблица 32). Фетальные потери происходили в группе контроля сроках 15, 18, 19, 21 недели беременности (неразвивающиеся беременности), в группе I – в подгруппе IA в 14 и 29 недель, в подгруппе IC – в 16 и 30 недель. Фетальные потери в сроке 29 и 30 недель были связаны с хронической плацентарной недостаточностью, обусловленной гипоплазией плаценты, множеством афункциональных зон и участков инфарктов и ишемии.

**Таблица 32 - Фетальные потери**

Характеристики \ Группа	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
Во 2 триместре	1 (1,45)	0	1 (2,08)	0	2 (2,9)	4 (1,92)
В 3 триместре	1 (1,45)	0	1 (2,08)	0	2 (2,9)	0
Итого	2 (2,9)	0	2 (4,16)	0	4 (1,7)	4 (1,92)
	(1,702)					(1,92)

С учетом современных требований (клинические рекомендации, протоколы лечения), беременным которые включены в группы высокого риска перинатальных осложнений, высокого риска пренатальной диагностики, данных отягощенного анамнеза - по перенесенной в предыдущей беременности ПЭ, антенатальной гибели плода (АГП), ПР, ПН - рекомендовано с профилактической целью назначать ацетилсалициловую

кислоту (аспирин), который улучшает глубину плацентации и кровотоков в спиральных артериях матки [25,26]. Всем беременным с выявленными факторами риска в 1-й группе (подгруппах) и 2-й назначались низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина) - 75 - 150 мг/сут, начиная с 14 недели по 36 неделю, с учетом соответствия с инструкцией по применению препарата в РФ. Данные представлены в таблице 33.

**Таблица 33 - Использование ацетилсалициловой кислоты**

Характеристики \ Группа	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Количество пациенток, принимающих аспирин 75мг во внутрь	34 (49,27±3,26)*	0	14 (29,17±2,96)	0	48 (20,4±2,63)	50 (24,04±2,96)
Количество пациенток, принимающих аспирин 150 мг во внутрь	0	62 (93,94±1,56)*	10 (20,83±2,65)*	0	72 (30,6±3,0)*	20 (9,62±2,04)
Количество пациенток, не принимающих аспирин	35 (50,72±3,26)	4 (6,06±1,56)	24 (50±3,26)	52 (100±3,26)	115 (49±3,26)	138 (66,34±3,28)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

Как следует из приведенной таблицы, аспирин назначался в 1А подгруппе в 34(49,27%), 1В – 62(93,94%) случаев, 1С – 24(50%), в подгруппе 1D (высокий риск ПР), аспирин не назначался, этим пациенткам с ранних сроков до 34-36 недель беременности назначался с профилактической целью микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут интравагинально. В основной группе аспирин назначен в 120(51%) случае, что явилось статистически значимым в сравнении со 2-й группой - 70(33,66%) случаев ( $p < 0,05$ ).

Оценка частоты реализации риска развития ПЭ, ЗРП в зависимости от приема аспирина с профилактической целью проводилась во всех подгруппах по высокому пренатальному риску 1-й группы, и во 2-й группе контроля (таблица 34).

**Таблица 34 - Частота развития ПЭ и ЗРП при профилактическом приеме аспирина в группе высокого риска пренатального скрининга**

Группы, подгруппы	Группа I n= 235 Абс(%)							Группа II n=208 Абс(%)	
	I A(n=69)		1B (n=66)		1C (n=48)		ID (n= 52)		
Аспирин (+/-)	n=34 (+)	n=35 (-)	n=62 (+)	n=4 (-)	n=24 (+)	n=24 (-)	(аспирин) (-)	n=70 (+)	n=138 (-)
ПЭ	n=7 (20,59±6,93)*	n=11 (31,43±7,84)*	n=22 (35,48±6,07)*	n=3 (75±21,6)*	n=6 (25±8,83)*	n=9 (37,5±9,8)*	n=2 (3,84±2,66)	n=12 (17,14±4,5)#	n=38 (27,54±3,8)#
ЗРП	n=15 (44,12±8,51)	n=18 (51,43±8,44)	n=12 (19,35±5,01)**	n=2 (50±35,3)**	n=4 (16,67±7,6)**	n=12 (50±10,2)**	n=19 (36,54±6,67)	n=19 (27,14±5,3)^	n=19 (13,77±2,93)^

\*- различия между значениями (аспирин +/-) в 1А, 1В, 1С подгруппах статистически значимы (p<0,05)

# - различия между значениями (аспирин +/-) во 2-й группе статистически значимы (p<0,05)

\*\* - различия между значениями (аспирин +/-) в 1В, 1С подгруппах статистически значимы (p<0,05)

^ - различия между значениями (аспирин +/-) во 2-й группе статистически значимы (p<0,05)

Частота развития ПЭ (умеренная и тяжелая степень) отмечена соответственно в подгруппах 1А – 18(26,09%), 1В – 25(37,88%), 1С – 15(31,25%), 1D – 2(3,84%) случаев. Во 2-й группе ПЭ отмечена в 50(24,04%) случаев, из них умеренная степень составила 46(92%) случаев и не требовала родоразрешения до доношенного срока. В подгруппах 1А, 1В, 1С частота ПЭ была выше у тех пациенток, которые не принимали аспирин, по сравнению с принимавшими, различия имели достоверные значения ( $p<0,05$ ).

В 1-й группе ЗРП развилась в 82(34,89%) случаев, во 2-й в 38(18,27%) случаев, что явилось достоверно значимым между группами ( $p<0,01$ ). В подгруппе 1А - ЗРП развилась в 33(47,88%), 1В – 14(21,21%), 1С- 16 (33,35%), 1D – 19(36,54%), достоверные статистические различия отмечены между - подгруппами 1А, 1С, 1D и 2-й группой ( $p<0,05$ ). В подгруппах 1А, 1В, 1С частота ЗРП была выше у тех пациенток, которые не принимали аспирин, по сравнению с принимавшими, различия имели достоверные значения ( $p<0,05$ ). Следует отметить, в подгруппе 1D (риск ПР) где прием аспирина отсутствовал, отмечалась высокая частота развития ЗРП 19(36,54%), что вероятно связано с развитием ПН в группе беременных с угрозой прерывания. Частота развития ЗРП в подгруппах 1В, 1С была достоверно значима между принимавшими и не принимавшими аспирин ( $p<0,05$ ).

Частота угрожающих преждевременных родов в подгруппах высокого риска пренатального скрининга представлена в таблице 35.

**Таблица 35 - Частота реализации угрожающих преждевременных родов в группе высокого риска пренатального скрининга)**

Группы, подгруппы	Группа I n= 235 Абс(%)				Группа II n=208 Абс(%)
	I A (n=69)	I B (n=66)	IC (n=48)	ID (n= 52)	
ПР	n=8 (11,59±3,85)	n=18 (27,27±5,48)*	n=16 (33,33±6,8)*	n=27 (51,92±6,92)**	n=25 (12,02±2,25)
Риск ПР не реализован	n=61 (88,41±3,85)	n=48 (72,73±5,48)	n=32 (66,67±6,8)	n=25 (48,08±6,92)	n=183 (87,98±2,25)

\*- различия между значением подгрупп 1-й и данными группы 2 статистически значимы ( $p<0,05$ ).

\*\* - различия между значением подгрупп 1-й и данными группы 2 статистически значимы ( $p<0,001$ ).

Статистически значимая частота реализации УПР отмечена в подгруппах 1B, 1C, 1D в сравнении со 2-й группой ( $p < 0,05$ ). Прогностическая значимость выявленного по пренатальному скринингу риска ПР, составила  $51,92 \pm 6,92\%$ , что соответствует опубликованным ранее данным многих авторов и систематических обзоров [157; 225].

Таким образом, выявление высокого риска пренатального скрининга по развитию ХА плода, ПЭ, ЗРП и ПР, позволяет сформировать группу беременных по осложненному течению гестационного периода. Проводимый интенсивный мониторинг матери и плода у этих беременных дает возможность диагностировать их на раннем этапе, а своевременно начатая профилактическая терапия аспирином позволяют предотвратить развитие серьезных осложнений.

### **3.7 Особенности течения родов, их исход, особенности течение послеродового периода**

Среди исследуемых пациенток первобеременные в подгруппах с высоким риском и в группе контроля статистически значимых различий не имели: 21-41% против 33% ( $p > 0,05$ ). Запоздалые роды в группе с высоким пренатальным риском - 3,57%, в контрольной группе – 8,82% ( $p < 0,05$ ). Частота преждевременных родов выявлено значимо выше в подгруппах 1B(28,57%), 1C(40%), 1D(58,33%), против группы контроля 11,77% ( $p < 0,05$ ).

Количество первородящих с наличием беременности в анамнезе в подгруппах с высоким риском по ХА и ПР было выше по сравнению с группой контроля и составило 33-35% против 17% ( $p < 0,05$ ). Среди первородящих искусственное прерывание в анамнезе преобладало в подгруппе с высоким риском по развитию ХА – у 61%, против группы контроля - у 33% пациенток ( $p < 0,05$ ). Причем в этой категории не было запоздалых родов в группе с высоким пренатальным риском против группы контроля (2,77%), а частота преждевременных и своевременных родов были идентичны первобеременным ( $p < 0,05$ ).

Количество повторнородящих в группах по риску ЗРП, ПР, ПЭ и группой контроля существенно не отличалось. В подгруппе с высоким риском по развитию ХА (26%) повторнородящих было меньше в сравнении с контрольной группой: 26% против 50% ( $p<0,05$ ). Среди повторнородящих в подгруппе по риску ЗРП, в анамнезе чаще отмечались преждевременные роды: 28% против 7,7% в контроле, и искусственное прерывание беременности: 27% против 9,6% в контроле ( $p<0,05$ ).

Частота своевременных родов в обеих группах существенно не отличалась 69,79% против контроля 82,69% ( $p>0,05$ ). Запоздалые роды отмечены только в подгруппе IA – 22,91% и в группе контроля – 5,29%, что статистически было значимо ( $p<0,05$ ). Частота преждевременных родов в группе с высоким пренатальным риском была выше (29,36%), чем в группе с низким пренатальным риском (12,02%), причем значительно выше была в подгруппах IB(27,27%), IC(66,67%), ID(51,92%) в сравнении с группой II (12,02%), что имело статистическое значение ( $p<0,05$ ). Частота преждевременных родов в подгруппе IA и в группе контроля (11,59%-12,02% соответственно) не имела различий ( $p>0,05$ ). Данные представлены в таблице 36 и 37.

**Таблица 36 - Исходы беременности (роды)**

Группы	Группа I n= 235 Абс(%)				Группа II n= 208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	
<b>Первобеременные</b>	28 (40,58±3,20)*	21 (31,82±3,04)	10 (20,83±2,65)	12 (23,08±2,75)	68 (32,69±3,25)
Преждевременные роды	2 (7,14±1,67)	6 (28,57±2,95)*	4 (40±3,19)*	7 (58,33±3,22)*	8 (11,77±2,23)
Своевременные роды	25 (89,29±2,02)	15 (71,43±2,95)	6 (60±3,19)*	5 (41,67±3,22)	54 (79,41±2,80)
Запоздалые роды	1 (3,57±1,21)*	0	0	0	6 (8,82±1,97)
<b>Первородящие-повторнобеременные</b>	23 (33,33±3,075)*	19 (28,79±2,98)*	9 (18,75±2,55)	18 (34,62±3,10)*	36 (17,31±2,62)
Преждевременные роды	2 (8,7±1,84)*	4 (21,05±2,65)*	4 (44,44±3,24)*	7 (38,89±3,18)*	6 (16,67±2,58)
Своевременные роды	21 (91,3±5184)	15 (78,95±2,65)	5 (55,56±3,24)	11 (61,11±3,18)	29 (80,56±2,74)
Запоздалые роды	0	0	0	0	1 (2,77±0,69)
<b>Повторнородящие</b>	18 (26,9±2,89)	26 (39,4±3,19)	29 (60,42±3,19)	22 (42,3±3,22)	104 (50±3,47)
Преждевременные роды	4 (22,22±2,71)*	8 (30,77±3,01)*	8 (27,59±2,92)*	13 (59,09±3,21)*	11 (10,58±2,13)
Своевременные роды	13 (72,22±2,92)	18 (69,23±3,01)	21 (72,41±2,92)	9 (40,91±3,21)	89 (85,58±2,44)
Запоздалые роды	1 (0,56±0,49)*	0	0	0	4 (3,84±1,33)

\* - различия между значениями подгрупп I-ой группы и показателями II группы  $p<0,05$

Таблица 37 - Роды (итоговая)

Группы	Группа I n= 235 Абс(%)				Группа I	Группа II n= 208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52		
Преждевременные роды	8 (11,59±2,09)	18 (27,27±2,91)*	16 (33,33±3,08)*	27 (51,92±3,26)*	69 (29,36±2,97)*	25 (12,02±2,25)
Своевременные роды	59 (85,5±2,29)	48 (72,73±2,91)	32 (66,67±3,08)	25 (48,08±3,26)*	164 (69,79±2,3)	172 (82,69±2,62)
Запоздалые роды	2 (22,91±2,74)*	0	0	0	2 (0,85±0,6)*	11 (5,29±1,55)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы  $p < 0,05$

Частота самостоятельного начала родов в группах значимого отличия не имела 74,89%-89,42% ( $p > 0,05$ ). Программированные роды преобладали в группе с высоким пренатальным риском 25,11% против контроля 10,58% ( $p < 0,005$ ). Причем статистически значимое отличие имелось в подгруппах IB (36,36%) и IC (43,75%) против группы с низким пренатальным риском (10,58%) ( $p < 0,05$ ). (Таблица 38).

Таблица 38 - Начало родового процесса

Группы	Группа I n= 235 Абс(%)				Группа I	Группа II n= 208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52		
Самостоятельное начало родового процесса	58 (84,06±2,39)	42 (63,64±3,13)*	27 (56,25±3,24)*	49 (94,23±1,52)	176 (74,89±2,83)*	186 (89,42±2,01)
Программированные роды	11 (15,94±2,39)	24 (36,36±3,13)*	21 (43,75±3,24)*	3 (5,77±1,52)	59 (25,11±2,83)*	22 (10,58±2,01)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

Преиндукция шейки матки к родам при программированном ведении заключалась в интрацервикальном введении дилатационного катетера, амниотомии, использовании мефипристона во внутрь 200мг 2 дня с интервалом сутки . Частота использования дилатационного катетера с последующей амниотомией отмечено достоверно чаще в группе I - 12,77% в сравнении с группой II - 2,4% ( $p < 0,05$ ), причем чаще в подгруппах IB – 22,21% и IC -25% ( $p < 0,05$ ). Использование мефипристона для преиндукции

родов преобладало в группе II – 3,85% против группы I – 1,28% ( $p < 0,05$ ).  
Данные представлены в таблице 39.

**Таблица 39 - Преиндукция родов**

Группы	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n= 208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Интрацервикаль ное введение дилатационного катетера +амниотомия	4 (5,8±1,52)	14 (21,21±2,67)*	12 (25±2,84)*	0	30 (12,77±2,18)*	5 (2,4±1,06)
Мефипристон 400мг per os	2 (2,9±1,09)	1 (1,52±0,79)	0	0	3 (1,28±0,73)	8 (3,85±1,33)
Амниотомия	5 (7,25±1,69)	9 (13,63±2,24)*	9 (18,75±2,55)*	3 (5,77±1,52)	26 (11,06±2,05)*	9 (4,33±1,41)
Без вмешательств	58 (84,05±2,39)	42 (63,64±3,14)*	27 (56,25±3,23)*	49 (94,23±1,52)	176 (74,89±2,83)	186 (89,42±2,13)

\* - различия между значениями подгрупп I-ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

Частота осложнений в родах преобладала в группе высокого пренатального риска и составила 31,49% против группы контроля 19,71% ( $p < 0,005$ ). Наиболее часто встречалось преждевременное излитие вод, причем значимого отличия в группах не отмечено 15,32% против 11,54% ( $p > 0,05$ ). Частота аномалий родовой деятельности (АРД) (2,98%), плацентарной недостаточности (4,68%) значимо не отличалась как в подгруппах, так и между основными группами (группа контроля 3,85% и 2,4%) ( $p > 0,05$ ).

В группе высокого пренатального риска частота сочетанных осложнений (8,51%) преобладала в сравнении с группой контроля (1,92%) ( $p < 0,05$ ).  
Результаты в таблице 40.

Таблица 40 - Осложнения в родах

Группы / характеристики	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n= 208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Преждевременное излитие вод	8 (11,59±2,09)	12 (18,18±2,52)*	6 (12,5±2,16)	10 (19,23±2,57)*	36 (15,32±2,35)*	24 (11,54±2,2)2
АРД	3 (4,35±1,33)	2 (3,03±1,11)	2 (4,17±1,3)	0	7 (2,98±1,11)	8 (3,85±1,33)
ПН	2 (2,9±1,09)	3 (4,55±1,36)*	4 (8,33±1,8)*	2 (3,85±1,26)	11 (4,68±1,38)*	5 (2,4±1,06)
Сочетанные факторы	4 (5,8±1,52)*	5 (7,57±1,73)*	8 (16,67±2,43)*	3 (5,77±1,52)*	20 (8,51±1,82)*	4 (1,92±0,95)
Без осложнений	52 (75,37±2,81)	44 (66,67±3,07)	28 (58,33±3,22)	37 (71,15±2,96)	161 (68,51±3,03)	167 (80,29±2,76)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

Средняя продолжительность родов у пациенток обеих групп не имело статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ) – таблица 41.

Таблица 41 - Средняя продолжительность родов

Группы / характеристики	IA	IB	IC	ID	Группа I n= 235	Группа II n= 208
Первородящие	9,2ч	6,8ч	7,1ч	7,8ч	7,7ч	8,3ч
Повторнородящие	5,6ч	5,2ч	6,1ч	4,3ч	5,3ч	6,2ч

Частота медикаментозной коррекции родового процесса окситоцином также не имела статистически значимых отличий у пациенток обеих групп ( $p > 0,05$ ) – таблица 42.

Таблица 42 - Медикаментозная коррекция родового процесса при родоразрешении через естественные родовые пути

Группы / характеристики	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n= 235 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Количество пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути	64 (92,75)	59 (89,39)	40 (83,33)	49 (94,23)	212 (90,21)	192 (92,31)
Использование окситоцина	12 (18,75)	7 (11,86)	4 (10)	5 (10,2)	23 (10,85)	23 (11,98)
Без коррекции	52 (81,25)	52 (88,14)	36 (90)	44 (89,8)	189 (89,15)	169 (88,02)

При анализе методов родоразрешения частота оперативного родоразрешения незначительно преобладала в группе с высоким риском пренатального скрининга 10,21% против группы контроля 7,7% ( $p>0,05$ ). При этом частота кесарева сечения значимо выше была в группе I – 91,3% , чем в группе II - 68,75% ( $p<0,05$ ). И обратная тенденция отмечена в родоразрешении путем вакуум аспирации плода: в группе I - 8,7%, в группе II – 31,25% ( $p<0,05$ ). Причем вакуум аспирация плода в группе с высоким пренатальным риском имела только в подгруппе с высоким риском по ХА и ПЭ. Данные представлены в таблице 43.

**Таблица 43 - Оперативное родоразрешение**

Группы / характеристики	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n= 235 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Количество пациенток, родоразрешенных оперативно	5 (7,25±1,69)	7 (15,94±2,39)*	8 (16,67±2,43)*	3 (5,77±1,52)	23 (10,21±1,98)*	16 (7,7±1,85)
Кесарево сечение	4 (80)	6 (85,71)	8 (100)	3 (100)	21 (91,3)	11 (68,75)
Вакуум экстракция плода	1 (20)	1 (14,29)	0	0	2 (8,7)	5 (31,25)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

Среди показаний к оперативному родоразрешению одинаково значимо в обеих группах были ПН и ПЭ 34,78% против 25% в группе контроля ( $p<0,05$ ). Частота дистресс плода, как показания к оперативному родоразрешению, не имела значимое отличие 30,44%-31,25% ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что АРД встречалась только в группе с низким пренатальным риском. Частота операций кесарева сечения в плановом порядке значимо выше была в группе с низким риском ПС 72,73% против группы высокого риска 57,14% ( $p<0,05$ ). Частота операций кесарева сечения в экстренном порядке значимо выше была в группе с высоким риском ПС 42,86% против группы низкого риска 27,27% ( $p<0,05$ ). Результаты в таблицах 44 и 45.

Таблица 44 - Показания к оперативному родоразрешению

Группы / характеристики	Группа I n= 23 Абс(%)					Группа II n= 16 Абс(%)
	IA	IB	IC	ID	Группа I	
ПН	2 (40±3,19)*	2 (28,57±2,95)	3 (37,5±3,16)*	1 (33,33±3,08)*	8 (34,78±3,11)*	4 (25±3,0)
ПЭ	2 (40±3,19)*	4 (57,14±3,23)*	1 (12,5±2,16)	1 (33,33±3,08)*	8 (34,78±3,11)*	4 (25±3,0)
АРД	0	0	0	0	0	3 (18,75±2,71)
Дистресс плода	1 (20±2,61)	1 (14,29±2,28)	4 (50±3,26)*	1 (33,33±3,08)	7 (30,44±3,0)	5 (31,25±3,21)

\* - различия между значениями подгрупп I-ой группы и показателями II группы (p<0,05)

Таблица 45 - Кесарево сечение

Группы/ подгруппы	IA	IB	IC	ID	Группа I n=21 Абс(%)	Группа II n=11 Абс(%)
Кесарево сечение	4	6	8	3	21	11
Плановое	3 (75)	4 (66,67)	3 (37,5)	2 (66,67)	12 (57,14)	8 (72,73)
Экстренное	1 (25)	2 (33,33)	5 (62,5)	1 (33,33)	9 (42,86)	3 (27,27)

В послеоперационном периоде осложнений не было отмечено. Частота осложнений в послеродовом периоде значимо не отличалась в группах и между подгруппами. В большинстве случаев послеродовый период протекал без патологии (таблица 46).

Таблица 46 - Осложнения в 3 периоде родов и раннем послеродовом периоде

Группы / характеристики	Группа I n= 211 Абс(%)				Группа I	Группа II n= 192 Абс(%)
	IA	IB	IC	ID		
Дефект последа	1 (1,45±0,78)	0	2 (5±1,42)*	2 (4,08±1,29)*	5 (2,37±0,99)	3 (1,56±0,86)
Частичное или полное плотное прикрепление плаценты	1 (1,45±0,78)	0	2 (5±1,42)*	0	3 (1,42±0,77)	2 (1,04±0,7)
Гипотоническое кровотечение	2 (2,9±1,09)	2 (3,45±1,19)	1 (2,5±1,02)	2 (4,08±1,29)*	7 (3,32±1,17)	5 (2,6±1,1)
Без осложнений	60 (93,75±1,58)	56 (96,55±1,19)	35 (87,5±2,16)*	45 (91,84±1,79)	196 (92,89±1,68)	182 (94,8±1,54)
Количество пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути	64	58	40	49	211	192

\* - различия между значениями подгрупп I-ой группы и показателями II группы (p<0,05)

### 3.8 Особенности состояния новорожденных

Из всех обследованных женщин (443) у 95,5% родились живые дети, у 4,5% женщин отмечена антенатальная гибель плода. Причем в группе с высоким и низким пренатальным риском частота мертворождения не имела значимого различия 1,7%-1,92% ( $p>0,05$ ). Доля рождения детей с асфиксией статистически выше отмечена в группе с высоким риском 18,73% против группы контроля 7,21% ( $p<0,05$ ). Отмечено, что статистически значимой разницы между подгруппами IA (7,25%), IB (12,12%) и группой II (7,21%) не было. Доля рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии составила в группе I - 1,28%, в группе II – 0,96% ( $p<0,05$ ). Рождение детей в состоянии легкой асфиксии в подгруппах IC (12,5%) и ID (21,15%) статистически значимо больше было в сравнении с контролем 3,85% ( $p<0,05$ ). А рождение детей в состоянии средней асфиксии преобладало в подгруппах IB (7,57%), IC (12,5%) и ID (21,15%) в сравнении с группой контроля (2,4%) ( $p<0,05$ ). Таким образом, рождение детей в состоянии асфиксии отмечена чаще у детей в группе женщин с высоким перинатальным риском, причем в подгруппах с высоким риском по ПЭ, ЗРП, ПР. Данные представлены в таблице 47.

**Таблица 47 - Состояние новорожденного при рождении  
(оценка по шкале Апгар)**

Характеристики \ Группа	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	IA n=69	IB n=66	IC n=48	ID n= 52	Группа I	
Удовлетворительное	63 (91,3±1,84)	58 (87,88±2,13)	35 (72,92±2,9)	31 (59,62±3,2)*	187 (79,57±2,63)	189 (90,87±1,99)
Легкая асфиксия	3 (4,35±1,33)	3 (4,55±1,36)	6 (12,5±2,16)*	11 (21,15±2,66)*	23 (9,79±1,94)*	8 (3,85±1,33)
Средняя асфиксия	1 (1,45±0,78)	5 (7,57±1,73)*	4 (8,33±1,8)*	8 (15,38±2,35)*	18 (7,66±1,73)*	5 (2,4±1,06)
Тяжелая асфиксия	0	0	1 (2,08±0,93)	2 (3,85±1,26)*	3 (1,28±0,73)	2 (0,96±0,68)
Мертворождение	2 (2,9±1,09)	0	2 (4,17±1,3)*	0	4 (1,7±0,84)	4 (1,92±0,95)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

Анализ показателей антропометрических данных новорожденных показал следующее. Рождение детей с ЗРП в группе I отмечено в 32,9% в сравнении с группой II - 18,27% ( $p < 0,05$ ). В подгруппах IC и ID не отмечено рождение детей с массой тела более 4000г. (Таблица 48).

**Таблица 48 - Состояние новорожденного при рождении по росту-весовым параметрам**

Характеристики \ Группа	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Крупные размеры (более 4000г)	5 (7,25±1,69)*	2 (3,03±1,12)*	0	0	7 (2,98±1,11)*	47 (22,6±2,89)
ЗРП 1 степени	20 (29±2,61)	9 (13,64±2,24)	11 (22,92±2,74)*	12 (23,08±2,75)*	52 (22,13±2,71)*	28 (13,46±2,37)
ЗРП 2 степени	7 (10,13±1,97)*	4 (6,06±1,56)	4 (8,33±1,8)*	5 (9,62±1,92)*	20 (8,51±1,82)	10 (4,81±1,48)
ЗРП 3 степени	6 (8,7±1,84)	1 (1,52±0,8)	1 (2,08±0,93)	2 (3,85±1,26)	10 (2,26±0,97)	0
ЗРП (итого)	33 47,82%*	14 21,2%	16 33,33%*	19 36,53%*	82 34,89%	38 18,27%
2800г-3999гг	31 (44,92±3,24)	50 (75,75±2,8)	32 (66,67±3,07)	33 (63,45±3,14)	146 (62,12±3,16)	123 (59,13±3,41)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

Из числа всех обследованных женщин 13,56% новорожденным потребовалась оказание медицинской помощи, из них 10,11% относилось к новорожденным из группы высокого пренатального риска у матерей против группы контроля 3,45% ( $p < 0,005$ ). Лечение новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных статистически выше отмечено в группе у матерей с высоким пренатальным риском по ПЭ (7,57%), ЗРП (10,87%), ПР (19,23%) в сравнении с контролем (3,43%) ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в таблице 49.

**Таблица 49 - Состояние новорожденного  
в раннем неонатальном периоде**

Характеристики \ Группа	Группа I (n= 235) живых детей 231 Абс(%)					Группа II (n=208) живых детей 204 Абс(%)
	I A n=67	I B n=66	I C n=46	ID n= 52	Группа I	
Совместное пребывание с мамой	63 (94,03±1,56)	58 (87,88±2,15)	35 (77,09±2,77)*	31 (59,62±3,23)*	187 (80,95±2,28)*	189 (92,65±1,83)
Необходимость наблюдения и лечения в детском отделении	3 (4,48±1,36)	3 (4,55±1,37)	6 (13,04±2,21)*	11 (21,15±2,69)*	23 (9,96±1,97)*	8 (3,92±1,36)
Необходимость наблюдения и лечения в ОРИТН	1 (1,49±0,8)	5 (7,57±1,74)	5 (10,87±2,05)*	10 (19,23±2,59)*	21 (9,09±1,89)	7 (3,43±1,27)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы (p<0,05)

При анализе раннего неонатального периода частота осложнений была статистически значимо больше в группе с высоким риском пренатального скрининга и составляла 20,78% против группы контроля 3,43% (p<0,05). Доля инфекционных осложнений в группе I в подгруппах IA, IB, IC (4,48-1,52-6,52%) была значимо больше, чем в группе II 0,49% (p<0,05). Частота аспирационного синдрома не имела значимых отличий между группами, причем аспирационный синдром не был отмечен в подгруппах с высоким риском по развитию ЗРП и ПР. В подгруппах IC и ID частота осложнений раннего неонатального периода (внутриутробная пневмония 10,87%-1,92%, геморрагический синдром 2,17%-5,77%, респираторный дистресс-синдром 4,35%-38,46%) была выше в сравнении с подгруппами IA, IB и группой контроля (p<0,05). В группе контроля не было таких осложнений как геморрагический синдром, респираторный дистресс-синдром. Результаты отображены в таблице 50.

Таблица 50 - Осложнения раннего неонатального периода

Характеристики \ Группа	Группа I (n= 235) живых детей 231 Абс(%)					Группа II (n=208) живых детей 204 Абс(%)
	I A n=67	I B n=66	I C n=46	ID n= 52	Группа I	
Внутриутробная инфекция неуточненной этиологии	3 (4,48±1,36)*	1 (1,52±0,8)	3 (6,52±1,62)*	0	7 (3,03±1,13)*	1 (0,49±0,48)
Внутриутробная пневмония	1 (1,49±0,8)	4 (6,06±1,57)*	5 (10,87±2,95)*	1 (1,92±0,92)	11 (4,76±1,4)*	1 (0,49±0,48)
Аспирационный синдром	1 (1,49±0,8)	3 (4,55±1,37)	0	0	4 (1,73±0,86)	5 (2,45±1,08)
Геморрагический синдром	0	2 (3,03±1,13)*	1 (2,17±0,96)*	3 (5,77±1,53)*	6 (2,6±1,05)*	0
Респираторный дистресс-синдром	0	0	2 (4,35±1,34)	20 (38,46±3,2)*	22 (9,52±1,93)	0
Без осложнений	62 (92,54±1,73)	58 (87,88±2,15)	35 (72,92±2,92)	28 (53,85±3,28)*	183 (79,22±2,67)	197 (96,57±1,27)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы (p<0,05)

Новорожденные от матерей из группы высокого пренатального риска в 83,98% случаев выписаны из родильного дома домой против 95,67% от матерей с низким пренатальным риском, значимых различий не отмечено (p>0,05). В группе I 16,02% новорожденных нуждались в продолжении лечения в ОРИТН или в отделении новорожденных, в группе II - 3,43%, что имело значимое статистическое отличие (p<0,05). Данные в таблице 51.

Таблица 51 - Маршрутизация новорожденных

Характеристики \ Группа	Группа I (n= 235) живых детей 231 Абс(%)					Группа II (n=208) живых детей 204 Абс(%)
	I A n=67	I B n=66	I C n=46	ID n= 52	Группа I	
Домой	64 (95,52±1,35)	60 (90,9±1,88)	37 (80,43±2,59)	33 (63,46±3,14)*	194 (83,98±2,39)	197 (96,57±1,26)
2 этап - ОРИТН	1 (1,49±0,79)	5 (7,57±1,73)	5 (10,87±2,03)*	10 (19,23±2,57)*	21 (9,09±1,88)*	1 (0,49±0,48)
2 этап - ДО	2 (2,99±1,11)	1 (1,53±0,8)	4 (8,7±1,84)*	9 (17,31±2,47)*	16 (6,93±1,66)*	6 (2,94±1,17)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы (p<0,05)

### 3.9 Особенности морфологического и гистологического строения последа

Во всех группах проведено макроскопическое и микроскопическое исследование последов. Определялся плодово-плацентарный коэффициент, место прикрепления пуповины к плаценте. Нормальная морфология плаценты составила в группе I 39,57%, в группе II – 47,12%, что не имело статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). В результате исследования в группе I преобладала гипоплазия плаценты, что составило 36,17% от всех обследованных женщин, в группе II- 20,19%, что имело значимое отличие ( $p<0,05$ ). Причем это относилось ко всем подгруппам. Патология пуповины определялась краевым или оболочечным прикреплением к плаценте, которая отмечалась приблизительно в одинаковой доле в каждой группе, но все же достоверно преобладала в контрольной группе (32,69%) в сравнении с группой с высоким пренатальным риском (24,26%) ( $p<0,05$ ). Данные представлены в таблице 52.

**Таблица 52 - Состояние последа по данным морфологического исследования**

Характеристики \ Группа	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
<b>Гипоплазия плаценты</b>	21 (30,43±3,0)	21 (31,82±3,04)	21 (43,75±3,24)*	22 (42,31±3,22)*	85 (36,17±3,13)*	42 (20,19±2,78)
<b>Патология пуповины</b>	16 (23,19±2,75)	18 (27,27±2,91)	11 (22,92±2,74)	12 (23,08±2,74)	57 (24,26±2,8)	68 (32,69±3,25)
<b>Без патологии</b>	32 (46,38±3,25)	27 (40,91±3,21)	16 (33,33±3,07)	18 (34,61±3,1)	73 (39,57%±3,19)	98 (47,12±3,46)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p<0,05$ )

При микроскопическом исследовании плаценты отсутствие патологических изменений в группе II отмечено в 49,04% случаев, в группе I - 41,28%, что не имело статистически значимых отличий ( $p>0,05$ ). Удельный объем воспалительных изменений в группе I 17,45% в сравнении с группой контроля 20,67% не имело значимых различий  $p>0,05$ , причем в подгруппе IC (33,33%) в сравнении с другими подгруппами (15,94-7,58-17,31%) и контрольной группой (20,67%) имелось статистически значимое отличие

( $p < 0,05$ ). Удельный объем инфарктов, нарушений кровообращения одинаков во всех подгруппах группы I, и почти в 2 раза чаще встречались, чем в группе II ( $p < 0,05$ ). Обращает внимание большой удельный вес наличия афункциональных зон в плаценте в подгруппе ID 34,62% против группы контроля 17,31% ( $p < 0,05$ ). Результаты отображены в таблице 53.

**Таблица 53 - Состояние плаценты по данным гистологического исследования**

Характеристик и \ Группа	Группа I n= 235 Абс(%)					Группа II n=208 Абс(%)
	I A n=69	I B n=66	I C n=48	ID n= 52	Группа I	
Воспаление	11 (15,94±1,38)	5 (7,58±0,94)	16 (33,33±1,64) *	9 (17,31±1,25)	41 (17,45±2,48)*	43 (20,67±2,81)
Инфаркты, ишемия	16 (23,19±1,64)	15 (22,73±1,6)	11 (22,92±1,38)	6 (11,54±1,02)	48 (20,43±2,63)*	27 (12,98±2,33)
Афункциональные зоны и незрелость	10 (14,49±1,32)	18 (27,27±1,73)*	3 (6,25±0,73)	18 (34,62±1,73) *	49 (20,85±2,65)	36 (17,31±2,62)
Без патологии	32 (46,38±2,24)*	28 (42,42±2,11)	18 (37,5±1,73)	19 (36,54±1,78)	97 (41,27±3,21)*	102 (49,04±3,47)

\* - различия между значениями подгрупп I -ой группы и показателями II группы ( $p < 0,05$ )

При исследовании плаценты в группе I преобладала гипоплазия плаценты, что составило 36,17% от всех обследованных женщин, в группе II - 20,19%, что имело значимое отличие ( $p < 0,05$ ). Причем это относилось ко всем подгруппам. Удельный объем воспалительных изменений в подгруппе IC (33,33%) в сравнении с другими подгруппами (IA - 15,94%, IB - 7,58%, ID - 17,31%) и контрольной группой (20,67%) имел статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ). Удельный объем инфарктов, нарушений кровообращения одинаков во всех подгруппах группы I, и почти в 2 раза чаще встречались, чем в группе II ( $p < 0,05$ ). Обращает внимание большой удельный вес наличия афункциональных зон в плаценте в подгруппе ID 34,62% против группы контроля 17,31% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, морфологическое исследование плаценты в группе с высоким риском пренатального скрининга показало наличие гистологических маркеров плацентарных нарушений, которые в 2 раза были выше по сравнению с группой низкого пренатального риска.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существующие в настоящее время методы диагностики и лечения уже развившихся акушерских и перинатальных осложнений, кардинально не снижают их частоту. Важным направлением преодоления сложившейся ситуации, является разработка и внедрение в практику специфических и чувствительных методов, позволяющих прогнозировать развитие осложнений при беременности до их клинической манифестации [172, 1, 60]. Одним из этих методов является комбинированный биохимический скрининг, который позволяет выявлять пациенток группы риска по развитию хромосомных аномалий (ХА) у плода и определять риски развития акушерских осложнений [166]. Несмотря на активное развитие современной перинатальной медицины в акушерстве сохраняется стабильной частота таких осложнений, как плацентарная недостаточность (ПН), преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды (ПР) [16]. Пренатальный скрининг I триместра включает определение сывороточных уровней свободной  $\beta$ -единицы ХГЧ, гликопротеина РАРР-А - ассоциированный с беременностью плазменный белок А [67, 14] и толщины воротникового пространства (ТВП) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [208]. Определение ТВП и возраста матери, дает возможность выявить 75% плодов с ХА при частоте ложноположительных результатов в 5%, а включение в протокол скрининга определения уровня РАРР-А и свободной  $\beta$ -ХГЧ повышает эффективность метода до 85 - 90%, дополнительное включение в программу выявления носовой кости, позволяет увеличивать чувствительность метода до 95% [167, 82]. По мнению большинства авторов, проведение оценки факторов риска до наступления беременности и коррекция выявленных нарушений здоровья женщин, позволяют снизить вероятность неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов [28, 105], отмечено, что возраст женщины достоверно влияет на степень акушерского риска, беременность в возрасте 15-19 лет сопряжена с повышенным риском анемии, преждевременных родов (ПР) и преэклампсии (ПЭ) в сравнении с возрастом 20–35 лет [20] .

Женщины старше 35 лет подвержены риску развития задержки роста плода (ЗРП), гестационной артериальной гипертензии (АГ), гестационного диабета, предлежания и отслойки плаценты, ПР [22].

Многие осложнения беременности, такие как ПЭ, ЗРП, АГ связывают с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>, с ИМТ менее 18 кг/м<sup>2</sup> ассоциирована повышенная частота бесплодия [192].

Предшествующая беременности артериальная гипертензия, как наиболее часто диагностируемое экстрагенитальное заболевание в практике акушера-гинеколога, является фактором риска развития отслойки плаценты, ПЭ, ЗРП и ПР [193].

Диагностированная до беременности и в I триместре железодефицитная анемия, повышает риск ЗРП, ПР, гипоксию плода и асфиксию новорожденного [158].

Нарушение менструального цикла (НМЦ) до наступления беременности может быть как самостоятельным состоянием, так и проявлением некоторых эндокринных расстройств, в частности нарушения функции щитовидной железы [101, 120, 163], которые часто ассоциированы с перинатальными осложнениями [45]. Заболевания щитовидной железы ухудшают прогноз уже наступившей беременности, повышая риск невынашивания [86].

Во время беременности у каждой 3 пациентки с хроническим пиелонефритом происходит обострение [87], острый инфекционный процесс влечет невынашивание, инфицирование плода, акушерские осложнения воспалительного характера, неонатальную гибель [221].

В настоящее время проведено большое количество исследований, которые позволяют прогнозировать развитие осложнений беременности в зависимости от прегравидарного состояния здоровья женщины, наряду с этим недостаточно изученным является раздел акушерства о влиянии материнских факторов, которые выявлены до наступления и при беременности, на показатели повышения рисков по хромосомным аномалиям плода (ХА), ПЭ, ЗРП, ПР, при проведении пренатального скрининга.

Оценивая прегравидарные факторы риска, было выявлено следующее. Средний возраст пациенток между подгруппами высокого риска статистически значимо не различался и составил от 27,8 до 30,1 года.

Наиболее высокий ИМТ отмечен в подгруппе риска по ПЭ, при этом среднее было ниже 25 кг/м<sup>2</sup> (что соответствует норме), значимых различий между подгруппами и при их попарном сравнении с группой контроля не отмечено. Наиболее высокий ИМТ отмечен в подгруппе риска по ПЭ, при этом среднее было ниже 25 кг/м<sup>2</sup> (что соответствует норме), значимых различий между подгруппами и при их попарном сравнении с группой контроля не отмечено.

Частота экстрагенитальной патологии (наличие любого из заболеваний: АГ, заболевания мочевыделительной системы, нарушение функции щитовидной железы, ВРВНК)) существенно различалась между подгруппами с высоким риском и группой контроля: 65-96% против 4,8%. Среди экстрагенитальных заболеваний наиболее частым в подгруппах с высоким риском была АГ I и II степени: 31-47% против группы контроля 4,8%. Между подгруппами высокого риска АГ наиболее часто наблюдалась у пациенток с высоким риском по ПЭ - 47% (p=0,034). Частота нарушения функции щитовидной железы в группе контроля составила 10,1%, в подгруппах высокого риска от 3% до 9%; статистически значимых различий не отмечено. ВРВНК существенно чаще наблюдалось в подгруппах с высоким риском: 17-30% против 5,3% в группе контроля. Заболевания мочевыделительной системы статистически значимо чаще наблюдались в подгруппах с высоким риском по развитию ПЭ, ЗРП и ПР: от 18% до 44% против 6,7% в группе контроля.

Отмечено существенное преобладание общей частоты гинекологических заболеваний в подгруппах с высоким риском 85-95% против группы контроля – 13,9%; между подгруппами высокого риска статистически значимых различий не отмечено. В анамнезе опухоль яичников чаще наблюдались в подгруппах с высоким риском: 12-33% против 3% в группе контроля. Самая высокая частота отмечена среди подгруппы ХА: у каждой третьей пациентки в анамнезе была диагностирована опухоль яичников. Миома матки чаще встречалась в подгруппах высокого риска по развитию ХА, ПЭ и ЗРП по сравнению с контролем.

Среди исследуемых пациенток число первобеременных в подгруппах с высоким риском и в группе контроля статистически значимых различий не имело: 21-41% против 33%. Количество первородящих с наличием беременности в анамнезе в подгруппах с высоким риском по ХА и ПР было выше по сравнению с группой контроля и составило 33-35% против 17%. Среди первородящих искусственное прерывание в анамнезе преобладало в подгруппе с высоким риском по развитию ХА – 61% против группы контроля - 33%. Количество повторнородящих в группах по риску ЗРП, ПР, ПЭ и группой контроля существенно не отличалось. В подгруппе с высоким риском по развитию ХА (26%) повторнородящих было меньше в сравнении с контрольной группой: 26% против 50%. Среди повторнородящих в подгруппе по риску ЗРП, в анамнезе чаще отмечались преждевременные роды: 28% против 7,7% в контроле, и искусственное прерывание беременности: 27% против 9,6% в контроле. По частоте осложнений в 1 триместре настоящей беременности не установлено различий между подгруппами высокого риска и группой контроля для раннего токсикоза. Частота угрожающего самопроизвольного выкидыша существенно различалась между подгруппами с высоким риском и группой контроля 17-54% против 3,9%. Такие же статистически значимые различия отмечены по частоте кровотечения: в группе с высоким риском она составила 13-40% против 1% в группе контроля. Железодефицитная анемия статистически значимо чаще наблюдалась в подгруппах высокого риска по развитию ХА, ПЭ и ЗРП по сравнению с контролем.

При изучении реализации риска, рассчитанного по *Astraiia Obstetrics* с реальными осложнениями, было установлено, что из всех подгрупп высокого риска частота развития ПЭ была статистически значимо выше по сравнению с контролем только в подгруппе (IB) по риску развития этого осложнения. Вместе с этим частота развития ЗРП была статистически значимо выше, чем в контроле не только в подгруппе (IC) по риску этого осложнения, но и в подгруппах (IA, ID) по риску ХА и ПР. Частота преждевременных родов

была выше, чем в контроле и в подгруппе по риску (ID) этого осложнения, а также в подгруппах (IB, IC) по ПЭ и ЗРП.

Частота своевременных родов в подгруппах высокого риска по ХА не отличалась от группы контроля, в остальных группах она составила 48-73%, что было значимо ниже, чем в группе контроля: 82,7%. Запоздалые роды отмечены только в подгруппе с высоким риском по развитию ХА - 3% и в группе контроля 5,3%.

Большинство технологий по предупреждению неблагоприятных перинатальных осложнений при наступившем факте беременности являются не эффективными [135, 47, 53, 145, 199]. В связи с этим идентификация не распознанного ранее заболевания или материнских факторов риска, которые могут повлиять на показатели гестационных осложнений, является крайне важной задачей акушеров-гинекологов и основанием для проведения на этапе подготовки к беременности более глубоких обследований с целью окончательного подтверждения или исключения патологического процесса [131].

Проведенное нами проспективное исследование по изучению влияния материнских репродуктивных факторов на показатели риска, пренатального скрининга 1 триместра с использованием программы Astraia Obstetrics показало, что у 81,47% пациенток не отмечены повышенные показатели риска по развитию ХА, ПЭ, ЗРП и ПР. Наши данные отмечают заниженные показатели по сравнению с данными других авторов за счет комплексной оценки не одного, а 4 показателей риска, что снижает общий показатель низкого риска. Так, по данным Министерства здравоохранения Алтайского края в 2019 году в 1 триместре было проведено 19132 скрининговых исследований, в 97% случаев отмечен низкий риск хромосомных аномалий, в 3% высокий риск ХА, данные по ПЭ, ЗРП и ПР не представлены [15].

У 16,53% беременных обследованных нами, одновременно отмечалось наличие высокого риска по двум и более изученным исходам. По данным O'Gorman N., Wright D., Poon L.C. и соавт. [24] риск пренатального скрининга определялся в основном по одному исходу – ПЭ или хромосомным

аномалиям, проспективное многоцентровое исследование, проведенное в первом триместра по скринингу на ПЭ у 8775 одноплодных беременностей, выявило повышенные показатели риска ПЭ у 2,7% случаях (по нашим данным риск ПЭ - 3,1%). Риск ХА по литературным и нашим данным составляет 3% случаев [28]. Полученные результаты в целом соответствуют данным зарубежных и отечественных исследований.

Изолированный высокий риск ХА отмечен у 0,58%, ПЭ – 0,56%, ЗРП – 0,41% и ПР – 0,44%. Нами не обнаружены литературные источники, изучающие влияние материнских репродуктивных факторов на изолированный высокий риск по указанным исходам.

На основании выявленных нами значимых материнских факторов риска в прегравидарном периоде и ранних сроках гестации, представлена предполагаемая ассоциация влияния этих факторов на повышение показателей риска по результатам пренатального скрининга. Была выявлена ассоциация между высоким риском во всех подгруппах и следующими пятью заболеваниями у исследуемых пациенток: АГ 1 и 2 ст., ВРВНК, опухоли яичников в анамнезе, наличие при текущей беременности угрожающего выкидыша и кровотечения. В проведенных зарубежными авторами исследованиях выявлена связь артериальной гипертензии и высоким риском развития ПЭ, ЗРП, АГ. Так Stott D., Nzelu O. и соавт. [159] при первом посещении на сроке 9-24 недели беременности у 69 женщин с хронической гипертензией и 67 женщин с гипертензией при предыдущей беременности, выявили снижение сердечного выброса, повышение периферического сосудистого сопротивления и среднего артериального давления, как факторы риска. У 19 в последствии развилась ПЭ, у 22 - ПЭ с ЗРП, у 17 – гипертензия, вызванная беременностью, у 39 - хроническая гипертензия. Гемодинамические показатели сравнивали с таковыми в когорте из 300 женщин низкого риска с нормальной беременностью. В работе Panaitescu A.M., Baschat A.A., и соавт. показана ассоциация артериальной гипертензии и повышенного риска ЗРП и ПЭ, что было связано с повышением показателей среднего артериального давления на 11-13 неделях беременности и

нарушения процессов плацентации [157]. Еще в одном когортном исследовании, проведенном у 109 932 беременных, которое включало 1417 (1,3%) женщин с артериальной гипертензией, при расчете индивидуализированного скорректированного риска, авторами выявлено, что АГ увеличивает риск мертворождения, ПЭ, ЗРП, ПР, гестационного сахарного диабета, частоты планового кесарева сечения и снижение риска крупного плода [225]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению тромботических осложнений во время беременности. Тромбоз варикозных вен у беременных встречается в 5-6 раз чаще, чем у небеременных. Частота тромботических осложнений у беременных и родильниц, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей, колеблется от 38 до 50,8 %, причем в 70-90 % случаев варикозная болезнь возникает у женщин при беременности, при ВРВНК выявлено влияние на повышение риска угрожающего выкидыша и ЗРП [39,40]. Исследование D.M. Naas и соавт. показало, что причины угрожающего выкидыша разнообразны и многочисленны. Многими авторами было высказано предположение, что причинным фактором во многих случаях угрозы выкидыша может быть недостаточная секреция прогестерона [147]. Прогрессирование угрозы выкидыша приводит к отслоению хориона - кровотечению и риску прерывания беременности.

В трех подгруппах высокого риска (ХА, ПЭ, ЗРП) отмечена большая частота миомы матки в анамнезе и при настоящей беременности, а также более часто наличие железодефицитной анемии по сравнению с контролем.

Во многих работах показано, что миома матки достоверно чаще сопряжена с неблагоприятными исходами беременностей (самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность). Вероятными причинами прерывание беременности при миоме являются: увеличение сократимости матки - нарушение питания в миоматозных узлах приводит к высвобождению простагландинов, вызывающих сокращение мускулатуры матки; нарушения кровообращения в матке [28]. Данная патология увеличивает в 3 раза риск угрозы выкидыша, в 5 раз – плацентарных нарушений, в 10 раз частоту

преждевременных родов [28]. Для определения механизмов влияния миомы матки при беременности на повышение показателей риска по результатам пренатального скрининга, необходимы дальнейшие исследования.

По данным российских и зарубежных авторов диагностированная в прегравидарном периоде и в I триместре железодефицитная анемия, повышает риск ЗРП, ПР, гипоксию плода [158], а по данным М. Cordina и соавт. [108] существует взаимосвязь между концентрацией материнского гемоглобина при сроке беременности 27-29 недель и тяжестью возникшей ПЭ. Неясным остается влияние анемии беременных на повышение риска ХА по результатам пренатального скрининга, что требует дальнейшего изучения.

Результаты нашего исследования показывают, что первородящие с наличием беременности в анамнезе чаще встречались в подгруппах по высокому риску ПР и ХА, в последней подгруппе также чаще среди этих пациенток отмечено искусственное прерывания беременности. Высокий риск ХА рассчитанный по программе Astraia, рассматриваем как следствие нарушения механизмов плацентации при измененной стенке матки, развития плацентарной недостаточности, снижения ее гормонопродуцирующей функции в том числе уровня гормонов, которые используются как биомаркеры, при первом пренатальном скрининге.

Среди повторнородящих преждевременные роды и искусственное прерывание беременности чаще отмечено в подгруппе ЗРП. В настоящее время общепринятыми, являются патогенетические механизмы развития ЗРП связанные с нарушением функции плаценты и идентичны по механизмам развития ПЭ [28].

Также было отмечено, что у пациенток в подгруппах с высоким риском по развитию ПЭ, ЗРП и ПР более часто, по сравнению с контролем наблюдаются заболевания мочевыделительной системы. По данным многих авторов во время беременности у каждой 3 пациентки с хроническим пиелонефритом отмечается обострение [87, 221].

Не обнаружено ассоциации ни с одним из высоких показателей риска (ХА, ПЭ, ЗРП и ПР) для следующих изученных факторов: ИМТ, частота

нарушений функции щитовидной железы, первая или повторная беременность, наличие в анамнезе самопроизвольного аборта и развитие раннего токсикоза при настоящей беременности. По данным литературы некоторые осложнения беременности, такие как ПЭ, ЗРП, АГ связывают с ожирением при ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  [192]. В нашем исследовании у женщин во всех группах ИМТ составлял  $22,5 - 24,1 \text{ кг/м}^2$ , что соответствовало показателям нормальной массы тела, не влияя на показатели риска. Показатели частоты нарушения функции щитовидной железы, самопроизвольного аборта в анамнезе, развития раннего токсикоза, первобеременных и повторнобеременных в нашем исследовании по частоте распространения не отличались в основной и контрольной группах, что не повлияло на ассоциацию с высоким риском ХА, ПЭ, ЗРП и ПР.

При сравнении риска, рассчитанного по *Astraia Obstetrics* с реальными осложнениями, определено, что частота развития ЗРП и ПР была статистически значимо выше, чем в контроле не только в подгруппе по риску этого осложнения, но и в других подгруппах. Следует отметить, что в последние годы большинство публикаций посвящено совершенствованию пренатального скрининга по прогнозированию риска развития ПЭ, как грозного осложнения беременности, в частности прогнозирования сроков возникновения и степени тяжести ПЭ. Так, в одном из европейских исследований с участием 239 пациенток у которых развилась ПЭ, при комбинированном скрининге проведенном на сроке 11–13 недель по материнским факторам и биомаркерам, среднему артериальному давлению, индексу пульсации маточной артерии и сывороточному фактору роста плаценты - эффективность скрининга для ПЭ <32 недель составила 100% (95% ДИ, 80-100%), 75% (95% ДИ, 62 -85%) для ПЭ <37 недель и 43% (95% ДИ, 35-50%) для ПЭ  $\geq 37$  недель [108]. Наши результаты в целом согласуются с зарубежными исследованиями. Причины развития ЗРП носят мультифакторный характер, реализация этих причин их влияние на плод и плаценту происходят во втором, третьем триместрах беременности, что влияет на рост частоты в динамике этого осложнения. Проведенный в 1-м

триместре комбинированный пренатальный скрининг не учитывает всех изменений, происходящих в последующем при прогрессировании беременности.

Частота риска ЗРП определенная в начале беременности ниже, чем реальная частота диагностированной в конце беременности. Подобная ситуация происходит и при прогнозировании ПР в первом триместре на сроке 11–13 недель. С ростом беременности, риск ПР может увеличиться за счет изменения длины шейки матки, укорочения ее до 20 мм и менее, как ведущего фактора риска ПР [28, 174].

Требуется проведение дальнейших исследований позволяющие корректировать риски пренатального скрининга при прогрессировании беременности.

На основании выявленных нами значимых материнских факторов риска в прегравидарном периоде и ранних сроках гестации была представлена предполагаемая ассоциация влияния этих факторов на повышение показателей пренатального скрининга (таблица 54).

**Таблица 54 - Влияния некоторых материнских репродуктивных факторов на повышение показателей пренатального скрининга.**

Факторы риска	1-я гр. «высокий» риск ПС	2-я гр. «низкий» риск ПС	Подгруппа 1А (ХА)	Подгруппа 1В (ПЭ)	Подгруппа 1С (ЗРП)	Подгруппа 1D ( ПР)
АГ I и II степени	(↑) p<0,05	(-)	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05	(-)	(-)
Заболевания мочевыделительной системы	(↑) p<0,05	(-)	(↑) p<0,05	(-)	(↑) p<0,05	(-)
Варикозное расширение вен ног	(↑) p<0,05	(-)	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05	(-)	(-)
Опухоли яичников в анамнезе	(↑) p<0,05	(-)	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05	(-)	(-)
Миома матки при беременности	(↑) p<0,01	(-)	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05	(-)	(-)
Первородящие с самопроизвольным прерыванием беременностей	(↑) p<0,05	(-)	(-)	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05
Первородящие с искусственным прерыванием беременностей	(↑) p<0,05	(-)	(↑) p<0,05	(-)	(-)	(-)
Угроза прерывания при настоящей беременности в 1 триместре	(↑) p<0,05	(-)	(-)	(-)	(-)	(↑) p<0,001
Кровотечение в 1 триместре	(↑) p<0,05	(-)	(-)	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05	(↑) p<0,05
Железодефицитная анемия	(↑) p<0,05	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
(↑) – увеличивает частоту; (-) – влияние не отмечено;						

Выше изложенные данные свидетельствует о необходимости продолжить исследование прогностической значимости маркеров ультразвукового и биохимического скрининга и плацентарных факторов роста не только для определения риска ХА у плода, но и для формирования групп, беременность у которых с высокой вероятностью может осложниться развитием ПЭ, ЗРП и ПР. Так, для подгруппы с высоким риском по развитию ХА выявлено влияние следующих материнских факторов: артериальная гипертензии I и II степени; варикозное расширение вен нижних конечностей; опухоли яичников в анамнезе; миома матки при беременности; первая

беременность; искусственное прерывание беременности в анамнезе у первородящих с наличием беременности в анамнезе; угрожающий самопроизвольный выкидыш, кровотечение и железодефицитная анемия во время данной беременности. При высоком риске по развитию ПЭ выявлены следующие факторы: артериальная гипертензии I и II степени; варикозное расширение вен нижних конечностей; опухоли яичников в анамнезе; заболевания мочевыделительной системы; повторнородящие; угрожающий самопроизвольный выкидыш, кровотечение и железодефицитная анемия во время данной беременности. В подгруппе с высоким риском по ЗРП выявлены: артериальная гипертензии I и II степени; варикозное расширение вен нижних конечностей; опухоли яичников в анамнезе; миома матки при беременности; заболевания мочевыделительной системы; повторнородящие с искусственным прерыванием в анамнезе; угрожающий самопроизвольный выкидыш, кровотечение и железодефицитная анемия во время данной беременности. Подгруппа с высоким риском по ПР характеризовалась наличием: артериальная гипертензии I и II степени; варикозного расширения вен нижних конечностей; опухоли яичников в анамнезе; миома матки при беременности; заболевания мочевыделительной системы; самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе у первородящих; повторнородящие; угрожающий самопроизвольный выкидыш, кровотечение во время данной беременности. Таким образом, на показатели пренатального риска влияют такие материнские факторы как: АГ, ВРВНК, опухоли яичников в анамнезе; миома матки; угрожающий самопроизвольный выкидыш в I триместре и (или) кровотечение в ранние сроки беременности.

Маркеры, определяемые в рамках биохимического скрининга, имеют плодное происхождение продуцируются цитотрофобластом, изменение их синтеза на этапах ранней плацентации может служить ранним фактором риска таких осложнений как ПН, ПЭ, ЗРП и ПР [124].

Важно решить, как влияют «высокие» риски определенные при пренатальном скрининге на течение беременности, и наши возможности в снижении частоты и выраженности осложнений.

В основной группе с высоким риском пренатального скрининга уровень  $\beta$ -ХГЧ составил  $1,29 \pm 0,6$  МоМ. Этот показатель в подгруппе 1А - составил  $1,89 \pm 0,4$  МоМ, в 1В подгруппе –  $1,01 \pm 0,3$  МоМ, в 1С -  $1,28 \pm 0,2$  МоМ и 1D подгруппе -  $0,99 \pm 0,4$  МоМ. Во II-й группе средний показатель  $\beta$ -ХГЧ составил  $1,17 \pm 0,2$  МоМ, был снижен в сравнении с основной группой, достоверные различия не отмечены ( $\geq 0,05$ ). Следует отметить, что показатель МоМ по  $\beta$ -ХГЧ в подгруппе 1А был значительно выше, чем группе контроля, в подгруппах 1В, 1С, 1D – отмечено снижение, при сохранении референтных значений ( $\geq 0,05$ ).

Уровень ассоциированного с беременностью плазменного протеина - А (РАРР-А) в 1 группе составил  $1,08 \pm 0,2$  МоМ. Из них в 1А подгруппе средний показатель составил  $0,34 \pm 0,2$  МоМ, риском по ПЭ  $1,16 \pm 0,3$  МоМ, по ЗРП -  $0,9 \pm 0,2$  МоМ, по риску ПР -  $1,19 \pm 0,2$  МоМ. Во 2-й группе показатель РАРР-А составил  $1,15 \pm 0,2$  МоМ, в основной средний показатель составил  $0,9 \pm 0,1$  МоМ, был ниже единицы в сравнении с группой контроля, не имея достоверных различий. Отмечено снижение МоМ для РАРР-А (ниже нормы) в подгруппе - 1А в сравнении с группой контроля, различия явились статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В группе низкого риска средний размер ТВП составил –  $1,68 \pm 0,35$  мм, в основной группе –  $3,21 \pm 0,4$  мм, что явилось статистически значимым различием ( $p < 0,05$ ). Внутри основной группы - статистических различий между подгруппами не отмечено (1А -  $3,3 \pm 0,23$  мм, 1В -  $2,8 \pm 0,32$  мм, 1С -  $2,85 \pm 0,15$  мм, 1D -  $3,1 \pm 0,11$  мм) ( $p > 0,05$ ).

При анализе особенностей течения беременности в I триместре (до 13 недель) в период бластогенеза, органогенеза и плацентации выявлено, что угрожающий самопроизвольный выкидыш (УСВ), явился ведущим в 1-й группе и составил  $28,51 \pm 2,94\%$  случаев, в группе контроля доля таких

пациенток составила  $3,85 \pm 1,33\%$ , различия явились достоверно значимы ( $p < 0,05$ ). В подгруппе ID ( $11,91 \pm 4,4\%$ ), частота УСВ также явилась статистически значимой в сравнении с контрольной ( $p < 0,05$ ). Кровотечение в ранние сроки беременности достоверно чаще встречалось у пациенток 1-й группы ( $29,36 \pm 2,97\%$ ), в сравнении с группой контроля -  $0,96 \pm 0,67\%$  случаев ( $p < 0,05$ ). Отмечено достоверное различие между подгруппой 1А с высоким риском ХА ( $3,83 \pm 2,3\%$ ) и подгруппами IB, IC и ID (соответственно  $10,21 \pm 3,7\%$ ,  $8,08 \pm 3,93\%$  и  $7,23 \pm 3,52\%$  случаев) ( $p < 0,05$ ). Пациентки с ранним токсикозом в группе I составили  $5,53 \pm 1,49\%$ , в группе II –  $4,33 \pm 1,41\%$  статистические различия не отмечены ( $p > 0,05$ ).

Медикаментозное лечение возникших осложнений в 1-м триместре беременности проводилось у  $69,79\%$  пациенток основной группы и в  $27,88\%$  случаев группы контроля, что явилось достоверно значимым ( $p < 0,05$ ). Препараты прогестерона с целью лечения УСВ применялись у  $35,32\%$  пациенток основной группы и  $15,38\%$  контроля, что явилось статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Достоверно значимым, явилось отсутствие медикаментозной терапии в  $72,12\%$  случаев во 2-й группе в сравнении с основной –  $30,21\%$  случаев ( $p < 0,05$ ).

Оценивая особенности течения беременности во II триместре (13-27 недель), выявлено высокую частоту угрозы прерывания беременности (УПБ) - включающую УСВ и угрожающие преждевременные роды (УПР), которая в основной группе составила  $133(56,6 \pm 3,23\%)$  случаев, в контрольной  $10(4,81 \pm 1,48\%)$ , что явилось статистически значимым ( $p < 0,05$ ). В сравнении с группой контроля, УПБ явилась статистически значимой во всех подгруппах (включая 1А –  $8,94\%$  случаев, 1В –  $15,32\%$ , 1С- $14,47\%$ , 1D -  $17,87\%$ ), что указывает на повышенный риск УПБ во всех подгруппах с высоким риском пренатального скрининга, особенно повышены в 1D (риск ПР).

В III-м триместре беременности (с 28 недели) ведущее место среди осложнений занимали УПР, частота которых была достоверно значима –  $105(44,68 \pm 4,85\%)$  в сравнении с группой контроля –  $21(10,1 \pm 2,08\%)$  случаев

( $p < 0,05$ ). В подгруппе 1D частота УПР, составила -  $17,87 \pm 2,49\%$  случаев и явилась статистически значимой в сравнении с группой контроля и другими подгруппами ( $p < 0,05$ ).

Состояние маточно-плацентарного и плодового кровотока в 3-м триместре в 1-й группе указывало на повышенную частоту плацентарной недостаточности. Нарушение кровотока в сосудах матки и ЗРП в 1-й группе отмечены в  $78(33,19 \pm 3,06\%)$  случаев, в группе контроля –  $32(15,38 \pm 2,38\%)$ , что имело достоверные значения ( $p < 0,01$ ). Среди подгрупп основной группы, достоверные различия по частоте ЗРП отмечены только в 1А подгруппе –  $35(14,89 \pm 4,28\%)$  в сравнении с остальными подгруппами - 1В –  $7,66\%$ , 1С –  $4,68\%$ , 1D –  $5,96\%$  случаев ( $p < 0,01$ ).

Среди обследуемых ( $n=443$ ) пациенток - число фетальных потерь (ФП), как крайне тяжелого осложнения беременности, отмечено в 8 ( $1,8\%$ ) случаях. Статистических различий между показателями ФП в группе I и группе II не выявлено, соответственно 4 ( $1,7\%$ ) и 4( $1,92\%$ ) ( $p > 0,05$ ). Фетальные потери отмечены только в подгруппах 1А - 2 ( $2,9\%$ ) и 1С – 2 ( $4,16\%$ ), статистических различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). В подгруппах с высоким риском развития ПЭ и ПР – гибели плода не отмечено, что сравнимо с группой с низким риском перинатальных осложнений. Особого внимания заслуживают сроки, при которых произошли ФП, так в контрольной группе внутриутробная гибель (ВГ) плода произошла у 4 пациенток в 15-21 недель, квалифицировалась как поздние выкидыши. В основной группе ВГ плода произошла у 2 ( $50\%$ ) беременных при сроках 14 и 16 недель, причиной явилась первичная ПН и у 2 ( $50\%$ ) в сроке 29 и 30 недель, связанная с декомпенсированной формой хронической ПН. Во всех случаях ПН подтверждена гистологическим методом исследования плацент.

С учетом современных требований (клинические рекомендации, протоколы лечения), беременным которые включены в группы высокого риска перинатальных осложнений, высокого риска пренатальной диагностики, данных отягощенного анамнеза - по перенесенной в

предыдущей беременности ПЭ, антенатальной гибели плода (АГП), ПР, ПН - рекомендовано с профилактической целью назначать аспирин, который улучшает глубину плацентации и кровоток в спиральных артериях матки [194, 115] . Всем беременным с выявленными факторами риска в 1-й группе (подгруппах) и 2-й назначались низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина) - 75 - 162 мг/сут (150 мг/сут), начиная с 14 недели по 36 неделю, с учетом соответствия с инструкцией по применению препарата в РФ. Аспирин назначался в 1А подгруппе в 34(49,27%), 1В – 62(93,94%) случаев, 1С – 24(50%), в подгруппе 1D (высокий риск ПР), аспирин не назначался, этим пациенткам с ранних сроков до 34-36 недель беременности назначался с профилактической целью микронизированный прогестерон в дозе 200 мг/сут интравагинально. В основной группе аспирин назначен в 120(51%) случае, что явилось статистически значимым в сравнении со 2-й группой - 70(33,66%) случаев ( $p < 0,01$ ).

Оценка реальной частоты реализации риска развития ПЭ, ЗРП в зависимости от приема аспирина с профилактической целью проводилась во всех подгруппах по высокому пренатальному риску 1-й группы, и во 2-й группе контроля.

Частота развития ПЭ (умеренная и тяжелая степень) отмечена соответственно в подгруппах 1А – 18(26,09%), 1В – 25(37,88%), 1С – 15(31,25%), 1D – 2(3,84%) случаев. Во 2-й группе ПЭ отмечена в 50(24,04%) случаев, из них умеренная степень составила 46(92%) случаев и не требовала родоразрешения до доношенного срока. В подгруппах 1А, 1В, 1С частота ПЭ была выше у тех пациенток, которые не принимали аспирин, по сравнению с принимавшими, различия имели достоверные значения ( $p < 0,05$ ).

В 1-й группе ЗРП развилась в 82(34,89%) случаев, во 2-й в 38(18,27%) случаев, что явилось достоверно значимым между группами ( $p < 0,01$ ). В подгруппе 1А - ЗРП развилась в 33(47,88%), 1В – 14(21,21%), 1С- 16 (33,35%), 1D – 19(36,54%), достоверные статистические различия отмечены между - подгруппами 1А, 1С, 1D и 2-й группой ( $p < 0,05$ ). В подгруппах 1А,

1В, 1С частота ЗРП была выше у тех пациенток, которые не принимали аспирин, по сравнению с принимавшими, различия имели достоверные значения ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, в подгруппе 1D (риск ПР) где прием аспирина отсутствовал, отмечалась высокая частота развития ЗРП 19(36,54%), что вероятно связано с развитием ПН в группе беременных с угрозой прерывания. Частота развития ЗРП в подгруппах 1В, 1С была достоверно значима между принимавшими и не принимавшими аспирин ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимая частота реализации УПР отмечена в подгруппах 1В, 1С, 1D в сравнении со 2-й группой ( $p < 0,05$ ). Прогностическая значимость выявленного по пренатальному скринингу риска ПР, составила  $51,92 \pm 6,92\%$ , что соответствует опубликованным ранее данным многих авторов и систематических обзоров [157, 225].

Таким образом, выявление высокого риска пренатального скрининга по развитию ХА плода, ПЭ, ЗРП и ПР, позволяет сформировать группу беременных по осложненному течению гестационного периода. Проводимый интенсивный мониторинг матери и плода у этих беременных дает возможность диагностировать их на раннем этапе, а своевременно начатая терапия позволяют предотвратить развитие серьезных осложнений.

Высокий пренатальный риск ХА плода, после антенатального исключения, следует рассматривать, как фактор риска развития ПН, УПБ, ЗРП, ПЭ. Угрожающий выкидыш и кровотечение в ранние сроки, в подгруппе 1D по высокому риску ПР – является фактором риска в развитии ЗРП и УПР при беременности ( $p < 0,05$ ). В подгруппах 1А, 1В, 1С, 1D частота ПЭ и ЗРП наблюдалась выше у тех пациенток, которые с профилактической целью не принимали аспирин, по сравнению с принимавшими ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ особенностей течения родов у 443 женщин с одноплодной беременностью показал некоторые особенности.

При оценке структуры родов выявлено, что своевременные роды во 2-й группе преобладали и составили 172 ( $82,69 \pm 2,5\%$ ) в 1-й группе 164

(69,79±3,42%), имея достоверные различия ( $p < 0,01$ ). Запоздалые роды в 1-й группе отмечены только в подгруппе IA с высоким риском ХА - 2 (0,85%), что не имело различий с контролем ( $p > 0,05$ ). ПР - преобладали в 1-й группе 69 (29,36±3,38%), во 2-й группе 25 (12,02±2,08%), имея достоверные различия ( $p < 0,001$ ). Между подгруппами (1A-3,4%, 1B-7,66%, 1C-6,81%, 1D - 11,49%) и группой контроля, различия не отмечены ( $p > 0,05$ ). Самостоятельное начало родовой деятельности во 2-й группе преобладало - 186 (89,42%), в сравнении с основной 176 (74,89%) показатели достоверно значимы ( $p < 0,05$ ). Программированные роды преобладали в 1-й группе 59 (25,11%), во 2-й 22 (10,58%) значения достоверные ( $p < 0,05$ ). Преиндукция родов в 1-й группе составила 33 (14,05%), во 2-й 13 (6,25%), что явилось значимым ( $p < 0,05$ ). Индукция родов с использованием амниотомии преобладала в 1-й группе (11,06%), во 2-й (4,33%) показатели значимы ( $p < 0,05$ ). Преждевременное излитие вод преобладало в 1-й группе (15,32%) и (11,54%) различия достоверные ( $p < 0,05$ ). Между 2-й группой и подгруппами 1B (18,18%), 1D (19,23%) имелись достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Аномалии родовой деятельности между группами не имели достоверных значений ( $p > 0,05$ ). Дистресс плода отмечен в 1-й группе в 4,68%, 2-й (2,4%), имея достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе 1C (8,33%) частота дистресса была достоверно выше 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Необходимость в родоактивации окситоцином отмечена в 1A (10,14%), 1B (10,01%), 1C (6,25%), 1D (5,77%), 2-й группе (11,06%) не имея достоверных значений ( $p > 0,05$ ).

Оперативное родоразрешение в 1-й группе выполнено в 24 (10,21%), 1B (12,12%), 1C (16,67%), 2-й группе 16 (7,69%), показатели явились, значимы между группами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, исследование показало, что в родах в группе высокого риска по пренатальному скринингу (ХА, ПЭ, ЗРП, ПР) отмечена достоверно высокая частота преждевременного излития вод в подгруппами 1B, 1D,

дистресса плода в 1С, оперативного родоразрешения в основной группе и подгруппах - 1В и 1С.

Анализ состояния новорожденных показал, что в группе высокого пренатального риска рождалось больше детей в состоянии асфиксии 18,73% против группы контроля 7,21% ( $p<0,05$ ). Доля рождения детей в состоянии тяжелой асфиксии составила в группе I 1,28%, в группе II – 0,96% ( $p<0,05$ ). Таким образом, рождение детей в состоянии асфиксии отмечена чаще у детей в группе женщин с высоким перинатальным риском, причем особенно в подгруппах с высоким риском по ПЭ, ЗРП, ПР. Рождение детей с ЗРП в группе I отмечено было больше 32,9% в сравнении с группой II 18,27% ( $p<0,05$ ). В подгруппах IC и ID не отмечено рождение детей с массой тела более 4000г. При анализе раннего неонатального периода частота осложнений была статистически значимо больше в группе с высоким пренатальным скринингом и составляла 20,78% против группы контроля 3,43% ( $p<0,05$ ).

При исследовании плаценты в группе I преобладала гипоплазия плаценты, что составило 36,17% от всех обследованных женщин, в группе II- 20,19%, что имело значимое отличие ( $p<0,05$ ). Причем это относилось ко всем подгруппам. Удельный объем воспалительных изменений в подгруппе IC (33,33%) в сравнении с другими подгруппами (15,94-7,58-17,31%) и контрольной группой (20,67%) имел статистически значимое отличие ( $p<0,05$ ). Удельный объем инфарктов, нарушений кровообращения одинаков во всех подгруппах группы I, и почти в 2 раза чаще встречались, чем в группе II ( $p<0,05$ ). Обращает внимание большой удельный вес наличия афункциональных зон в плаценте в подгруппе ID 34,62% против группы контроля 17,31% ( $p<0,05$ ).

Высокий риск по развитию пренатальных осложнений (ХА, ПЭ, ЗРП, ПР) выявленный при первом ПС, рассчитанный по программе Astraia, наблюдался чаще у женщин, имеющих в прегравидарном периоде и ранних сроках беременности материнские факторы риска, которые оказывали

влияние на особенности течения беременности и родов. Идентификация не распознанного ранее заболевания или материнских факторов риска, является важной задачей акушеров-гинекологов и основанием для проведения на прегравидарном этапе более глубоких обследований с целью окончательного подтверждения или исключения патологического процесса в снижении частоты гестационных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Рассчитанный по программе Астрайа высокий риск пренатального скрининга с использованием стандартных маркеров отмечен в подгруппах по развитию хромосомных аномалий и преэклампсии при гипертонической болезни 1-2 степени и варикозном расширении вен нижних конечностей ( $p < 0,05$ ); в подгруппах по развитию хромосомных аномалий и задержки роста плода - при хронических заболеваниях почек ( $p < 0,05$ ). Опухоли яичников в анамнезе и миома матки при беременности преобладали в подгруппах высокого риска по развитию хромосомных аномалий и преэклампсии ( $p < 0,05$ ).

Высокий риск пренатального скрининга у первородящих повторно-беременных с выкидышами в анамнезе отмечен в подгруппах по развитию преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов, а искусственные аборт - в подгруппе по развитию хромосомных аномалий ( $p < 0,05$ ). Преждевременные роды в анамнезе были достоверно чаще повышены в группе высокого риска пренатального скрининга ( $p < 0,001$ ).

2. В 1-м триместре угроза выкидыша повышала показатели частоты риска по преждевременным родам, а кровотечение и прием прогестерона достоверно чаще встречались в подгруппах по развитию преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов ( $p < 0,05$ ). Угрожающий самопроизвольный выкидыш и кровотечение в I-м триместре встречались достоверно чаще у пациенток группы с высоким риском ( $p < 0,05$ ). Во II-м триместре угроза прерывания беременности преобладала в подгруппах по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода и, особенно, преждевременных родов ( $p < 0,05$ ). В 3-м триместре достоверное повышение частоты задержки роста плода отмечены в подгруппах по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Частота

угрожающих преждевременных родов была выше в подгруппах по развитию преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). В подгруппе высокого риска по развитию преждевременных родов угрожающий выкидыш и кровотечение в ранние сроки беременности явились фактором риска задержки роста плода и угрожающих преждевременных родов ( $p < 0,05$ ).

3. Самостоятельное начало родовой деятельности в группе контроля преобладало в сравнении с основной ( $p < 0,05$ ). Программированные роды и преиндукция преобладали в группе высокого риска ( $p < 0,05$ ). В родах в группе высокого риска по пренатальному скринингу отмечена достоверно высокая частота преждевременного излития вод в подгруппах по риску преэклампсии и преждевременных родов; дистресса плода в подгруппе по риску задержки роста плода; оперативного родоразрешения в подгруппах по риску развития преэклампсии и задержки роста плода ( $p < 0,05$ ).

Асфиксия новорожденных в родах отмечена выше в группе высокого пренатального риска, особенно в подгруппах по риску развития преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов, чем у женщин из группы низкого риска ( $p < 0,05$ ). Осложнения раннего неонатального периода в группе высокого риска встречались чаще, чем в группе низкого (29,19% и 3,43% соответственно) ( $p < 0,05$ ).

4. Высокий риск по развитию хромосомных аномалий у плода при пренатальном скрининге, после антенатального исключения хромосомной патологии, рассматривать как фактор риска по развитию плацентарной недостаточности, угрожающего прерывания беременности, задержки роста плода, преэклампсии. В этой подгруппе отмечена высокая частота развития задержки роста плода и фетальных потерь, связанная с плацентарной недостаточностью, подтвержденной результатами гистологического исследования плацент.

5. В подгруппах высокого риска пренатального скрининга преэклампсия и задержка роста плода наблюдались выше у тех пациенток,

которые с профилактической целью не принимали аспирин, по сравнению с беременными принимавшими ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе по высокому риску развития преждевременных родов, где прием аспирина не назначался, отмечалась высокая частота задержки роста плода 19 (36,54%), что было связано с развитием во время гестации плацентарной недостаточности на фоне длительной угрозы прерывания беременности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентки, у которых в прегравидарном периоде выявлена соматическая патология (гипертоническая болезнь, хроническое заболевание почек, варикозное расширение вен нижних конечностей, железодефицитная анемия), опухоли яичников (после проведенного оперативного лечения), выкидыши, медицинские аборт и ПР в анамнезе, относятся к группе высокого риска по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов и осложнений гестации, что следует учитывать при подготовке к беременности. Необходима прегравидарная подготовка (ПП), направленная на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции женщины.

2. Миома матки, сохраняющаяся при беременности, угроза самопроизвольного выкидыша, кровотечения, прием прогестерона в 1-м триместре беременности повышают уровень риска пренатального скрининга, что следует учитывать при прогнозировании осложнений беременности.

3. Идентификация не распознанного ранее заболевания или материнских факторов риска является задачей акушеров-гинекологов и основанием для проведения на прегравидарном этапе более глубоких обследований с целью окончательного подтверждения или исключения патологических процессов, приводящих к снижению риска гестационных осложнений.

4. Показатель толщины воротникового пространства более 95 перцентили при пренатальном скрининге в группе высокого риска по развитию хромосомных аномалий у плода (после антенатального исключения хромосомной патологии), указывают на необходимость проведения мультифакторного подхода к диагностической оценке показателей пренатальной диагностики. Высокие цифры ТВП, выявленные при первом комбинированном скрининге, могут иметь место в группах риска по

развитию преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов, не являясь строго патогномоничными для хромосомных аномалий плода.

5. Целесообразна аспиринопрофилактика при высоком риске пренатального скрининга по развитию хромосомных аномалий (после исключения хромосомной патологии), задержки роста плода и преждевременных родов в виду высокой частоты развития плацентарной недостаточности в этих подгруппах.

6. Программированные роды при высоком риске пренатального скрининга по развитию хромосомных аномалий, преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов приводят к снижению осложнений со стороны новорожденного, что следует учитывать в работе акушера-гинеколога.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<b>АГ</b>	– артериальная гипертензия
<b>АГП</b>	– антенатальная гибель плода
<b>АРД</b>	– аномалия родовой деятельности
<b>АФП</b>	– альфа – фетопротеин
<b>ВГ</b>	– внутриутробная гибель
<b>ВРВНК</b>	– варикозное расширение вен нижних конечностей
<b>ВЭ</b>	– вакуум экстракция плода
<b>ГБ</b>	– гипертоническая болезнь
<b>ГД</b>	– гестационный диабет
<b>ГЗ</b>	– гинекологические заболевания
<b>ДО</b>	– детское отделение
<b>Е<sub>3</sub></b>	– эстриол свободный (неконъюгированный).
<b>ЖДА</b>	– железодефицитная анемия
<b>ЗРП</b>	– задержка роста плода
<b>ЗШМ</b>	– заболевания шейки матки
<b>ИАЖ</b>	– индекс амниотической жидкости
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>ИППП</b>	– инфекция, передающаяся половым путем
<b>КТГ</b>	– кардиотокография
<b>КС</b>	– кесарево сечение
<b>МоМ</b>	– кратное медианы (multiples of median)
<b>МВС</b>	– мочевыделительная система
<b>МПК</b>	– маточно-плацентарный кровоток
<b>НМЦ</b>	– нарушение менструального цикла
<b>НФЩЖ</b>	– нарушение функции щитовидной железы
<b>ОГ</b>	– окружность головы
<b>ОП</b>	– отслойка плаценты
<b>ОРИТН</b>	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных

<b>ОЯ</b>	– опухоли яичников
<b>ПД</b>	– пренатальная диагностика
<b>ПН</b>	– плацентарная недостаточность.
<b>ПП</b>	– прегравидарная подготовка
<b>ПР</b>	– преждевременные роды
<b>ПС</b>	– пренатальный скрининг
<b>ПЭ</b>	– преэклампсия
<b>СА</b>	– самопроизвольный аборт
<b>СЗРП</b>	– синдром задержки роста плода.
<b>СР</b>	– срок беременности
<b>ССС</b>	– сердечно-сосудистая система
<b>ТВП</b>	– толщина воротникового пространства
<b>УПБ</b>	– угрожающее прерывания беременности
<b>УСВ</b>	– угрожающий самопроизвольный выкидыш
<b>УПР</b>	– угрожающие преждевременные роды
<b>УЗИ</b>	– ультразвуковое исследование
<b>ФП</b>	– фетальные потери
<b>ФПК</b>	– фетоплацентарная недостаточность
<b>ХА</b>	– хромосомные аномалии
<b>ХГЧ</b>	– хорионический гонадотропин человеческий.
<b>ХП</b>	– хронический пиелонефрит
<b>ЭГЗ</b>	– экстрагенитальное заболевание
<b>ФМФ</b>	– фонд медицины плода
<b>PAPP-A</b>	– ассоциированный с беременностью плазменный белок А (pregnancy associated plasma protein A)
<b>PIGF</b>	– плацентарный фактор роста
<b>SFLT-1</b>	– solublefms-like tyrosinekinase – 1 Растворимая фмс подобная тирозинкиназа – 1
<b>VEGF</b>	– vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

- VEGFR-1** – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов (тип рецепторов 1)
- VEGFR-2** – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов (тип рецепторов 2)
- $\alpha$ -ХГЧ** – альфа субъединица хорионического гонадотропина человеческого.
- В-ХГЧ** – свободная бета субъединица хорионического гонадотропина человеческого

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080с.
2. Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Цуканов Ю.Т., Кропмаер К.П., Цыганкова О.Ю. Варикозная болезнь у беременных: особенности гестационного периода, флебогемодинамика малого таза и нижних конечностей. Российский вестник акушер-гинеколога. 2016;16(3):4-8.\
3. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015.Т. 9. № 2. С. 32-53.
4. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бодыхов М.К., Бутенко А.В., Вавилова Т.В., Воробьева Н.А., Восканян Ю.Э., Гавриленко А.В., Галстян Г.М., Гельфанд Г.М., Гиляров М.Ю., Голубев Г.Ш., Замятин Г.М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015. Т. 9. №4-2. С. 1-52
5. Буйнова А.Н. Лабораторные критерии прогнозирования гестоза. Дисс. ... к.м.н.: СПб.- 2006.- 110 с.
6. Белоусова В.Г. Комплексный клинико-биохимический скрининг в диагностике врожденной патологии у детей. Дисс. ... к.м.н.: Воронеж.- 2004.- 126 с.
7. Вашукова Е.С. Молекулярно-генетические аспекты развития гестоза у женщин Северо-Западного региона России. Автореф. дис. ...к.б.н.- Санкт-Петербург.-2017 г.-19 с.
8. Великорецкая О.А. Прогнозирование и доклиническая диагностика

- преэклампсии у беременных с ранней эндотелиальной дисфункцией. Автореф. дис. ... к.м.н. – Москва.- 2016. - 24 с.
9. Винокурова И.Н. Роль ангиогенных факторов при преэклампсии. Автореф. дис. ... к.м.н. –Москва.- 2016. - 26 с.
  10. Горин В.С., Серов В.Н., Жабин С.Г. Ассоциированный с беременностью протеин А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода //Акушерство и гинекология.- 2000.-№ 2.-С. 3-5.
  11. Горин ВС, Серов ВН, Жабин СГ. Ассоциированный с беременностью протеин А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода. Акушерство и гинекология. 2000;2:3-5
  12. Гагарина А.В. Плацентарная недостаточность при повышенном содержании альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина в крови беременных женщин. Автореф. дисс. ... к.м.н.- СПб.- 2004.-26 с.
  13. Гончарова А.С. Диагностическая значимость факторов роста и дифференцировки клеток при различных вариантах течения беременности. Автореф. дис. ...к.б.н.-Ростов-на-Дону.-2016 г. -23 с.
  14. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет, 2012; (4), 4-10.
  15. Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка» от 14.06.2013 №600 М.: ДЗМ; 2013
  16. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018, 3(155):91-134 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>

17. Дубовой А.А. Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса. Автореф.дис. ...к.м.н.-Волгоград.-2016 г.-22 с.
18. Дзансолова А.В. Прогнозирование развития преэклампсии на основе клинико-генетических факторов. Автореф. дис. ...к.м.н.-Москва.-2017 г.-25 с.
19. Заманская Т.А. Евсеева З. П. Евсеев А. В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности //Российский вестник акушера-гинеколога.-М.2009.-№3.-С.14-18
20. Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;3:14-18
21. Золотухина Т.В., Маркова Ж.Г., Мирошникова И.В. Современные методы пренатальной профилактики социально значимых врожденных и наследственных заболеваний// Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты.- Ростов-на-Дону.- 2003.- С.29-37.
22. Золотухина Т.В., Маркова Ж.Г., Мирошникова И.В. Современные методы пренатальной профилактики социально значимых врожденных и наследственных заболеваний. Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты. 2003;:29-37
23. Кащеева Т.К. Пренатальный биохимический скрининг - система, принципы, клинико-диагностические критерии, алгоритмы. Дисс. ... д.б.н. -СПб.- 2009.-245 с.
24. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» утв. МЗ РФ от 7.06.2016 №15-4/10/2-3483 М.: МЗ ФР; 2016
25. Крымшокалова З.С. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии задержки роста плода. Автореф. дисс. ... д.м.н. - Ростов-на-Дону.-2009.-25 с.

26. Крымшокалова З.С. Ретроспективный анализ синдрома задержки развития плода по ГУЗ «Перинатальный Центр» //Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 10-летию ГУЗ «Перинатальный центр».- Нальчик.- 2007.- С.12-15.
27. Крымшокалова З.С., Орлов В.И., Подгорная О.А., Щекатурина Е.В. Оценка маточно - плацентарного и фетоплацентарного кровотока при задержке роста плода //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - №3.- С.67-70.
28. Крымшокалова З.С., Орлов В.И., Подгорная О.А., Щекатурина Е.В. Оценка маточно - плацентарного и фетоплацентарного кровотока при задержке роста плода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008;3:67-70
29. Крукиер И.И. Биохимические механизмы клеточной регуляции в плаценте и околоплодной среде при физиологической и осложненной беременности. Автореф. дисс. ... д.б.н.- Н.Новгород.-2009.-30 с.
30. Крукиер И.И., Погорелова Т.Н., Орлов В.И. Продукция и рецепция факторов роста в плаценте при физиологической беременности и осложненной гестозом // Биомедицинская химия.- 2007.-Том 53.- вып.1.- N 3.-С. 8-11
31. Кибардина Н.В. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости. Дисс. ... к.м.н.- Москва.- 2009.- 103 с.
32. Курочка М.П. Патогенез, прогнозирование и доклиническая диагностика преэклампсии. Автореф. дис. ... д.м.н. –Москва.- 2014. - 48 с.
33. Косова А.С. Преэклампсия: современные подходы к прогнозированию и профилактике. Автореф. дис. ... к.м.н. – Орел.- 2015. - 24 с.
34. Кудинова Е.И. Роль плацентарного белка PP13 в формировании плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Автореф. дис. ... к.м.н. – Москва.- 2016. - 23 с.

35. Мирющенко М.М. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. Автореф.дис. ... к.м.н. – Москва.- 2017. - 24 с.
36. Мишутина А.В. Комплексный подход к прогнозированию очень ранних преждевременных родов. Дис. ... к.м.н. – Кемерово.- 2015. - 145 с.
37. Малова М.А. Диагностическое значение доплерографической оценки кровотока в печеночной артерии плода в ранние сроки беременности. Дис. ... к.м.н. - Нижний Новгород.- 2015. - 85 с
38. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани Н.М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2006. Т. 10. № 4. С. 72-82.
39. Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Акиньшина С.В. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы трофоблимии у пациенток с тромботическим и акушерским отягощенным анамнезом. Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. № S3 (67). С. 269-270.
40. Макацария А.Д., Акиньшина С.В., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Профилактика повторных венозных и артериальных тромбозов во время беременности. Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. № S3 (67). С. 268-269.
41. Медведев В.М. Основы доплерометрии в акушерстве.-М.:Реал Тайм.- 2007.-72с.
42. Мартынова И.В. Ведущие факторы риска и дифференциальная диагностика задержки внутриутробного роста плода: дисс. ... к.м. н.- М.-2009.-156 с.
43. Некрасова Е.С., Николаева Ю.А., Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года.//Журнал акушерства и женских болезней.-2007.№1.-

С.28-34

44. Некрасова Е.С. Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии в первом триместре беременности у беременных женщин северо-западного региона России. Автореф. дисс.... к.м.н.-СПб.-2005.-20с.
45. Некрасова Е.С., Николаева Ю.А., Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;1:28-34
46. Никитина Н.А. Клинические и иммуноморфологические особенности преэклампсии в обосновании предиктивной, превентивной, персонифицированной системы ведения беременных. Автореф. дис. ...д.м.н.-Москва.-2017 г.-48 с.
47. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. Перевод с английского А. Михайлова, Е. Некрасовой. Санкт-Петербург: ИД«Петрополис»; 2007
48. Овчарова В.С. Роль генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ в развитии преэклампсии. Автореф. дис. ...к.б.н.-Белгород.-2016 г.-18 с.
49. Орлов В.И., Крымшочалова З.С., Заманская Т.А. Состояние маточно-плацентарного кровотока при синдроме задержки роста плода //Материалы Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины». – Екатеринбург- 2007.- С.100-101.
50. Орлов А.В. Орлов В. И. Сагамонова К. Ю. Друккер Н. А. Крукиер И. И. Клинико-диагностическое значение факторов роста, интерлейкинов и вазоактивных компонентов в оценке характера осложнений беременности в I триместре// Российский вестник акушера-гинеколога .-М.-2008.-№6.-С.21-27

51. Орлов В.И., Крымшોકалова З.С., Авруцкая В.В., Крукиер И.И. Продукция факторов роста и вазоактивных веществ при синдроме задержки роста плода // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008.-№2.- С. 84-90.
52. Орлов В.И., Крымшોકалова З.С., Маклюк, А.М., Шомахова З.С., Орлов А.В. Ранние маркеры гестоза беременных и задержки роста плода //Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 5. - С.33-36.
53. Орлов В.И., Крымшોકалова З.С., Маклюк А.М., Шомахова З.С., Орлов А.В. Ранние маркеры гестоза беременных и задержки роста плода. Вестник Российского университета дружбы народов. 2009;5:33-36
54. Полянчикова О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики. Автореф. дисс. ... д.м.н. -М.-2009.-27с.
55. Парсаданян Н.Г. Прогнозирование акушерских осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем на основании молекулярно-генетических исследований. Дисс. ... к.м.н.- Москва.- 2015. - 145 с.
56. Платонова Н. М. Гипотиреоз и беременность. Поликлиника. 2014;2:1–5.
57. Приказ «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка» от 14.06.2013 № 600. Москва: Департамент здравоохранения города Москвы. 2013.
58. Приказ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» от 1 ноября 2012 г. №572н. Москва: Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2012.
59. - Приказ от 14 июня 2013 года № 600 Департамента здравоохранения города Москвы.

60. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия, v. 2.0. Москва: Издательство журнала Status Praesens, 2017; 872.
61. Рогова Е. В. Гестоз и плацентарная недостаточность: диагностические, тактические и организационные аспекты. Дисс. ... к.м.н.- Пермь.- 2007.- 174 с.
62. - Российская Академия Медицинских наук. Прогноз развития медицинской науки на период 2025 года. 2007г.
63. Слободина А.В. Возможности прогнозирования тяжелой преэклампсии. Авторе.дис. ... к.м.н. – Омск.- 2015. - 22 с.
64. Смирнова Е. В. Клинико-иммунологические факторы формирования гипертензивных расстройств при беременности. Автореф. дис. ... к.м.н. –Иваново.-2016 г. -23 с.
65. Солоницын А.Н. Клиническое значение маркеров ангиогенеза для определения тяжести гестоза: Дисс. ... к.м.н. -Москва.- 2008. - 137 с.
66. Солуянова Л.А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин. Автореф. дисс. ... к.м.н.- Пермь.- 2007.-25с.
67. Стуклов Н.И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 99-104.
68. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года.
69. Тарасенко Т.В. Эффективность скринингового обследования беременных на содержание  $\alpha$ -фетопротеина в диагностике врожденной и хромосомной патологии плода//Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.-2001.-№1.-С.29-37
70. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Проблема железодефицитной анемии у женщин: пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2020;1:44-50. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-1-44-50>
71. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. Кипрос

- Николаидес. Перевод с английского А. Михайлова, Е. Некрасовой. Санкт-Петербург, ИД «Петрополис»- 2007 г. -144 с.
72. - Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 года № 606 “ О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации”
73. - Указ Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 года № 1351.
74. Финковский А.В. Генетические и иммунологические аспекты плацентарной недостаточности в ранние сроки гестации. Дисс. ...к.м.н.-Москва.-2005.- 107с.
75. Фоминова Г.В., Ляличкина Н.А., Косенко Ю.Ю., Фоминова И.С., Захаров А.А. Течение гестационного процесса и родоразрешения пациенток с миомой матки. Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27718> (дата обращения: 18.10.2020).
76. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Блинов Д.В., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: Сравнительный анализ сывороточных белков PAPPA и  $\beta$ -ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т. 14. № 1. С. 25-33.
77. Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Блинов Д.В., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть II: сывороточные белки PAPPA и  $\beta$ -ХГЧ как маркеры неблагоприятных исходов беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т. 14. № 1. С. 34-43.
78. Чухарева Н.А. Фармакоэпидемиология лекарственных средств для профилактики и лечения распространенных заболеваний и синдромов

- у беременных. Автореф. дис. ...к.м.н.-Москва.-2016г.-20 с.
79. Чотчаева А.И. Профилактика осложненного течения беременности во втором триместре. Автореф.дис. ...к.м.н.-Москва.-2016 г.-24с.
  80. Шилова Н.Ю. Совершенствование подходов к диагностике хромосомных аномалий в рамках персонализированной медицины. Автореф.дис. ... д.м.н.-Москва.-2016 г. -48 с.
  81. Шевелькова А.А. Роль окислительной модификации белков в формировании хронической плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода. Автореф. дисс. ...к.м.н.- Санкт-Петербург.-2016 г.-22 с.
  82. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2016; 598.
  83. Юдина Е.В., Медведев М.В. Основы пренатальной диагностики//Реальное время.-2002.-184с.
  84. Akolekar R., EtcheGARAY A., Zhou Y., Maiz N., Nicolaides K.H. Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):320-7.
  85. Akolekar R., Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaides K.H. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(12):1103-8.
  86. Akolekar R, EtcheGARAY A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):320-7 DOI: 10.1159/000235878
  87. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1103-8 DOI: 10.1002/pd.2375
  88. ACOG Practice Bulletin No.77:Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities.*Obstet Gynecol*-2007;109:217.
  89. ACOG Committee Opinion №296: first-trimester screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:215.

90. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn* 2015; 35:1182.
91. Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, et al. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1761.
92. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
93. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2015; 122:904.
94. Brockelsby J., Wheeler T., Anthony F.W. et al. Increased circulating levels of vascular endothelial growth factor in preeclampsia. *Hypert. Pregn.* - 1998. - 17:283-290.
95. Borrell A., Martinez J.M., Farre M.T. Reversed end-diastolic flow in first-trimester umbilical artery: An ominous new sign for fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:204.
96. Blankley R.T., Gaskell S.J., Whetton A.D., Dive C., Baker P.N., Myers J.E. A proof-of-principle gel-free proteomics strategy for the identification of predictive biomarkers for the onset of pre-eclampsia. *BJOG*. 2009 Oct;116(11):1473-80.
97. Bindra R., Heath V., Liao A. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:219.
98. Ball R.H. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110:10.
99. Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. First- and Second-Trimester Screening: Detection of Aneuploidies Other Than Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110:651

100. Ball R.H., Caughey A.B., Malone F.D. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110:10.
101. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):10-7 DOI: 10.1097/01.AOG.0000263470.89007.e3
102. Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. First- and second-trimester screening. *Obstet Gynecol* 2007; 110:651.
103. Cuckle H.S., Malone F.D., Wright D. Contingent screening for Down syndrome--results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2008; 28:89.
104. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, et al. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:199.
105. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, Bromley B, Fuchs K, Abuhamad A et al. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):199-204 DOI: 10.1002/uog.13390
106. Cuckle H, Platt LD, Thornburg LL, Bromley B, Fuchs K, Abuhamad A, Benacerraf B, Copel JA, Depp R, D'Alton M, Goldberg J, O'Keeffe D, Spitz J, Toland G, Wapner R; Nuchal Translucency Quality Review Program of the Perinatal Quality Foundation. Nuchal Translucency Quality Review (NTQR) program: first one and half million results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):199-204. <https://doi.org/10.1002/uog.13390>
107. Coco C., Jeanty P. Isolated fetal pyelectasis and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:732.
108. Cordina M., Marianna S., Fernandez M., Syngelaki A., Nicolaides K., Kametas N. Maternal hemoglobin at 27-29 weeks' gestation and severity of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Sep;28(13):1575-80. DOI: 10.3109/14767058.2014.961006 PMID: 25184521
109. Cicero S., Avgidou K., Rembouskos G. Nasal bone in first-trimester

- screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:109.
110. Ciancimino L, Laganà AS, Chiofalo B, Granese R, Grasso R, Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(6):1109-1114. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3367-5>
  111. Canick J.A., Lambert-Messerlian G.M., Palomaki G.E. Comparison of serum markers in first-trimester Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1192.
  112. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med*. 2008 Jul;18(5):186-94.
  113. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015; 126:e25. Reaffirmed 2017.
  114. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca AL, et al. A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:550.e1.
  115. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Panaitescu A. M., Syngelaki A., Prodan N., Akolekar R. and Nicolaides K. H. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Aug;50(2):228-235. DOI: 10.1002/uog.17493 PMID: 28436175
  116. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:701.
  117. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1446.
  118. Dugoff L., Hobbins J.C., Malone F.D. Quad Screen as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:260.

119. Driscoll D.A., Gross S.J. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2008; 10:73.
120. Driscoll DA, Gross SJ. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. *Genet Med.* 2008; 10(1):73-5 DOI: 10.1097/GIM.0b013e31815efde8
121. Dagklis T., Plasencia W., Maiz N. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:132.
122. Deveci K., Sogut E., Evliyaoglu O., Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Feb;35(1):94-8.
123. Dean S.V., Imam A.M., Lassi Z.S., Bhutta Z.A. Importance of intervening in the preconception period to impact pregnancy outcomes. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2013;74:63-73. <https://doi.org/10.1159/000348402>
124. Dean SV, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: closing the gap in the continuum of care to accelerate improvements in maternal, newborn and child health. *Reprod Health.* 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S1. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S>
125. Dhallan R., Guo X., Emche S. A non-invasive test for prenatal diagnosis based on fetal DNA present in maternal blood: a preliminary study. *Lancet* 2007; 369:474.
126. Evans M.I., Krantz D.A., Hallahan T.W., Galen R.S. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:198.
127. Fournier T., Théron P., Handschuh K., Tsatsaris V. PPARgamma and early human placental development. *Curr Med Chem.* 2008;15(28):3011-24.

128. Frendo J.L., Guibourdenche J., Pidoux G. Trophoblast production of a weakly bioactive human chorionic gonadotropin in trisomy 21-affected pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:727.
129. Fox N.S., Chasen S.T. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn*, 2009 Dec;29(13):1244-8.
130. Fox N.S., Shalom D., Chasen S.T. «Second-trimester fetal growth as a predictor of poor obstetric and neonatal outcome in patients with low first-trimester serum pregnancy-associated plasma protein-A and a euploid fetus» *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009; 33: 34–38
131. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1244-8 DOI: 10.1002/pd.2397
132. Farina A. Biophysical markers for abnormal placentation: first and/or second trimester. *Prenat Diagn* 2014; 34:628.
133. Farkash E, Weintraub AY, Sergienko R, Wiznitzer A, Zlotnik A, Sheiner E. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(1):24-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.01.024>
134. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:528.
135. Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, Hantoushzadeh S, Eslamian L, Marsoosi V et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet*

Gynecol. 2012;39(5):528-34 DOI: 10.1002/uog.10051

136. Gekas J, Durand A, Bujold E, et al. Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:175.e1.
137. Goetzinger KR, Odibo AO. Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers in the second trimester. *Prenat Diagn* 2014; 34:635.
138. Goetzinger K.R., Cahill A.G., Macones G.A., Odibo A.O. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn*. 2010 Apr;30(4):309-13.
139. Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct;201(4):412.e1-6.
140. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem* 2010; 56:361.
141. Giguère Y., Charland M., Bujold E., Bernard N. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2011;3:361-75.
142. Goetzl L., Krantz D., Simpson J.L. Pregnancy-Associated Plasma Protein
143. Gagnon A., Wilson R.D., Audibert F., Allen V.M., Blight C. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Oct;30(10):918-49.
144. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R., Tercanli S. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009 Jul 14;7:70.
145. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S. Potential markers of preeclampsia - a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009;7(70):1-14 DOI: 10.1186/1477-7827-7-70

146. Halscott TL, Ramsey PS, Reddy UM. First trimester screening cannot predict adverse outcomes yet. *Prenat Diagn* 2014; 34:668.
147. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5.
148. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317:1668.
149. Hermann M, Fries N, Mangione R, et al. Nuchal translucency measurement: are qualitative and quantitative quality control processes related *Prenat Diagn* 2013; 33:770.
150. Huang T, Dennis A, Meschino WS, et al. First trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency, maternal serum pregnancy-associated plasma protein A, free- $\beta$  human chorionic gonadotrophin, placental growth factor, and  $\alpha$ -fetoprotein. *Prenat Diagn* 2015; 35:709.
151. Huang T, Boucher K, Aul R, et al. First and second trimester maternal serum markers in pregnancies with a vanishing twin. *Prenat Diagn* 2015; 35:90.
152. Hsiao CH, Cheng PJ, Shaw SW, et al. Extended first-trimester screening using multiple sonographic markers and maternal serum biochemistry: a five-year prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:296.
153. Herraiz I., López-Jiménez E.A., García-Burguillo A., Nieto O. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5):518-23.
154. Hedley P.L., Placing S., Wøjdemann K., Carlsen A.L., Shalmi A.C. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2010 Feb;30(2):103-9.
155. Jacquemyn Y., Zemtsova O. Risk factors and prediction of preeclampsia.

Acta Clin Belg. 2010 Jan-Feb;65(1):1-12.

156. Johnson J, Pastuck M, Metcalfe A, et al. First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA. *Prenat Diagn* 2013; 33:1044.
157. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2017;8:1176 - 89 DOI: 10.1111/1471-0528.14624
158. Johnson J, Pastuck M, Metcalfe A, Connors G, Krause R, Wilson D et al. First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA. *Prenat Diagn* 2013; 33:1044.. 2013;33(11):1044-9 DOI: 10.1002/pd.4194
159. Kanasaki K, Kalluri R. The biology of preeclampsia. *Kidney international*. 2009;76(8):831-7 DOI: 10.1038/ki.2009.284
160. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119:778.
161. Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:257.
162. Kagan K.O., Wright D., Spencer K. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:493.
163. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic

- gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):493-502 DOI: 10.1002/uog.5332
164. Lambert-Messerlian G.M., Eklund E.E., Malone F.D. Stability of first- and second-trimester serum markers after storage and shipment. *Prenat Diagn* 2006; 26:17.
  165. Lambert-Messerlian G., Dugoff L., Vidaver J. First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies: a FASTER trial study. *Prenat Diagn* 2006; 26:672.
  166. Langley S. A Nutrition Screening Form for Female Infertility Patients. *Can J Diet Pract Res.* 2014;75(4):195-201. <https://doi.org/10.3148/cjdpr-2014-024>
  167. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health.* 2014;11 Suppl 3(Suppl 3): S5.
  168. Lain S.J., Algert C.S., Tasevski V., Morris J.M. Record linkage to obtain birth outcomes for the evaluation of screening biomarkers in pregnancy: a feasibility study. *BMC Med Res Methodol.* 2009 Jul 9;9:48.
  169. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 161:819.
  170. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:343.
  171. Leslie K, Thilaganathan B, Papageorghiou A. Early prediction and prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(3):343-54 DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.002
  172. Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Boshku AA,

- Todorovska I, Dabeski D, Shabani A. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy - An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(9):1475-1479. Published 2019 May 14. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.384>
173. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1234.
  174. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1234-42 DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182571669
  175. Martin A, Krishna I, Badell M, Samuel A. Can the quantity of cell-free fetal DNA predict preeclampsia: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; 34:685.
  176. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2012; 120:815.
  177. Malone F.D., Canick J.A., Ball R.H. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
  178. Malone F.D., Canick J.A., Ball R.H. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
  179. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):67-77. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39202>
  180. Morris J.K., Mutton D.E., Alberman E. Recurrences of free trisomy 21: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *Prenat Diagn* 2005; 25:1120.
  181. Morris R.K., Cnossen J.S., Langejans M., Robson S.C., Kleijnen J. Serum

- screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008 Aug 4;8:33.
182. Meloni P., D'Angeli I, Piazzè J., Cerekya A., Simari T. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Aug;28(4):361-8.
  183. Nasrin B., Fatema N., Jebunnessa F., Shamim S. Early Pregnancy Maternal Serum PAPP-A and Urinary Protein-Creatinine Ratio as Predictive Markers of Pregnancy Induced Hypertension. *Mymensingh Med J*. 2010 Jul;19(2):267-74.
  184. Nishizawa H., Pryor-Koishi K., Suzuki M., Kato T., Kogo H. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A2 in the serum of pre-eclamptic patients. *Mol Hum Reprod*. 2008 Oct;14(10):595-602. Epub 2008 Sep 18.
  185. Norton M.E., Hopkins L.M., Pena S., Krantz D., Caughey A.B. First-trimester combined screening: experience with an instant results approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jun;196(6):606.
  186. Nandor G.T., Roberto R., Hillermann R. Prediction of Preeclampsia – A Workshop Report. *Placenta*. 2008 March; 29(Suppl A): S83–S85.
  187. O'Gorman N., Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L., Syngelaki A. et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jun;49(6):751-755. DOI: 10.1002/uog.17399 PMID: 28067011
  188. Papp C., Szigeti Z., Toth-Pal E. Ultrasonographic Findings of Fetal Aneuploidies in the Second Trimester - Our Experiences. *Fetal Diagn Ther* 2007; 23:97.
  189. Palomaki G.E., Lambert-Messerlian G.M., Canick J.A. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem* 2007; 43:177.

190. Palomaki G.E., Wright D.E., Summers A.M., Neveux L.M., Meier C. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn.* 2006 Aug;26(8):730-9.
191. Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, Lambert Messerlian GM. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free DNA: high detection with low rates of invasive procedures. *Prenat Diagn* 2015; 35:789.
192. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem.* 2007;43:177-210 PMID: 17249384
193. Palomaki GE, Wright DE, Summers AM, Neveux LM, Meier C, O'donnell A et al. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening: a validation study. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):730-9 DOI: 10.1002/pd.1497
194. Panaitescu A.M., Baschat A.A., Akolekar R., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):361-366. doi: 10.1002/uog.17553. PMID: 28636133
195. Poon L.C., Stratieva V., Piras S., Piri S., Nicolaides K.H. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):216-23.
196. Poon L.C., Kametas N.A., Maiz N., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009 May;53(5):812-8.
197. Poon L.C., Nekrasova E., Anastassopoulos P., Livanos P., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2009 Jun;29(6):553-9.

198. Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):23-33.
199. Poon LC, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2009;29(6):553-9 DOI: 10.1002/pd.2234
200. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2014; 34:618.
201. Pihl K., Larsen T., Laursen I., Krebs L., Christiansen M. First trimester maternal serum pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (SP1) as a marker of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2009 Dec;29(13):1256-61.
202. Proctor L.K., Toal M., Keating S., Chitayat D., Okun N. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Sep;34(3):274-82.
203. Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health. Geneva: World Health Organization (WHO). 2013
204. Rizzo G., Silvestri E., Capponi A., Servadei F. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 May 12.
205. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. *Obstet Gynecol* 2010; 115:14.
206. Smith-Bindman R., Chu P., Goldberg J.D. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007; 27:535.
207. Staboulidou I., Galindo A., Maiz N., Karagiannis G., Nicolaides K.H. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.*

- 2009;25(3):336-9.
208. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-1125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
  209. Stott D., Nzelu O., Nicolaidis K.H., Kametas N. A. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52: 359-364. DOI: 10.1002/uog.18835. PMID: 28796394
  210. Sung KU, Roh JA, Eoh KJ, Kim EH. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):154-162. <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.2.154>
  211. Spencer C.A., Allen V.M., Flowerdew G., Dooley K., Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn*. 2008 Nov;28(11):1029-36.
  212. Spencer K., Cowans N.J., Molina F. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2008; 31: 147–152
  213. Spencer K., Cowans N. J., Avgidou K. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2008; 31: 15–19
  214. Than N.G., Romero R., Hillermann R., Cozzi V. Prediction of preeclampsia - a workshop report. *Placenta*. 2008 Mar;29 Suppl A:S83-5.
  215. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force

Recommendation Statement. JAMA 2017; 317:1661.

216. Urato AC, Bond B, Craigo SD, et al. Admission uric acid levels and length of expectant management in preterm preeclampsia. J Perinatol 2012; 32:757.
217. Usta IM, Zoorob D, Abu-Musa A, Naassan G, Nassar AH. Obstetric outcome of teenage pregnancies compared with adult pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(2):178-183. <https://doi.org/10.1080/00016340701803282>
218. URL:<http://zdravalt.ru/society-and-us/news/uvidet-vsye-chto-vkhodit-v-kazhdyy-iz-tryekh-obyazatelnykh-v-period-beremennosti-skriningov-i-pochem/>
219. Winn V.D., Gormley M., Paquet A.C., Kjaer-Sorensen K. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2. Endocrinology. 2009 Jan;150(1):452-62.
220. Valinen Y., Peuhkurinen S., Järvelä I.Y., Laitinen P. Maternal Serum ADAM12 Levels Correlate with PAPP-A Levels during the First Trimester. Gynecol Obstet Invest. 2010 Feb 27;70(1):60-63.
221. Valinen Y, Peuhkurinen S, Järvelä IY, Laitinen P, Ryyanen M. Maternal Serum ADAM12 Levels Correlate with PAPP-A Levels during the First Trimester. Gynecol Obstet Invest. 2010;70(1):60-3 DOI: 10.1159/000289178
222. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 43:500.
223. Zournatzi V., Daniilidis A., Karidas C., Tantanasis T., Loufopoulos A. A prospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome. Hippokratia. 2008 Jan;12(1):28-32.
224. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. N Engl J Med 2016; 374:13.

225. Zheng L, Dong J, Dai Y, Zhang Y, Shi L, Wei M1 et al. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;32(10):1654-63  
DOI: 10.1080/14767058.2017.1414795