

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования**

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Залесская Софья Алексеевна

**ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД НА ФОНЕ РАННИХ
ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.4. – акушерство и гинекология

3.1.25. – лучевая диагностика

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор Ю.Э.Доброхотова

д.м.н., профессор Е.А.Зубарева

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Современное представление о гемодинамической морфофункциональной системе мать-плацента-плод (обзор литературы).....	12
1.1. Этапы формирования системы мать-плацента-плод	12
1.2. Иммуноэндокринные аспекты формирования системы мать-плацента-плод	15
1.3. Значение желтого тела в ранние сроки беременности.....	20
1.4. Развитие ранних и поздних осложнений беременности (угрожающий выкидыш, преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды) с позиции функциональных нарушений системы мать-плацента-плод	22
1.5. Ультразвуковая диагностика состояния системы мать-плацента-плод ...	26
Глава 2. Материалы и методы исследования	30
2.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	30
2.2. Общая характеристика этапов исследования.....	30
2.3. Ультразвуковые методы исследования	33
2.3.1. Технология высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging)	38
2.3.2. Морфологическое исследование плацент	40
2.4. Материалы и методы проспективного исследования	42
2.5. Методы статистической обработки полученных результатов	43

Глава 3. Результаты собственных исследований.....	45
3.1. Результаты клинико-anamнестических и социальных данных.....	45
3.2. Данные общих клинико-лабораторных методов исследования	52
3.3. Определение прогестерона, хорионического гонадотропина и сосудистых факторов в исследуемых группах в 5–6 недель беременности	55
3.4. Результаты комплексного ультразвукового исследования в 5-6 недель беременности.....	57
3.5. Комплексное ультразвуковое исследование в 19-21 неделю беременности.....	66
3.6. Комплексное ультразвуковое исследование в 30-34 недели беременности.....	76
3.7. Исходы беременностей.....	78
3.8. Изменения параметров плацентарного кровотока при осложнениях второй половины беременности.....	81
Глава 4. Обсуждение полученных результатов исследования.....	101
Заключение	115
Выводы	116
Практические рекомендации	117
Список литературы	118
Список сокращений	119
Приложение	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Современная демографическая ситуация в России характеризуется снижением рождаемости [1,2]. Проблема увеличения естественного прироста населения – одна из важнейших демографических задач [3]. Данный факт определяет медицинскую парадигму настоящего времени: сохранение каждой беременности, профилактика и прогнозирование развития осложнений, возникающих как на ранних сроках, так и во второй половине беременности, является приоритетной задачей современной медицины [4,5].

Одним из ведущих факторов, определяющих динамику итоговых показателей рождаемости в России, является перестройка возрастной модели рождаемости – сдвиг рождаемости к старшим материнским возрастам [6]. В связи с этим, возрастает необходимость проведения периконцепционной профилактики при планировании беременности, направленной на создание благоприятных условий для созревания яйцеклетки, овуляции, имплантации и дальнейшего развития беременности [7,8].

Ведущим процессом в ранние сроки беременности является формирование системы мать-плацента-плод. Центральным звеном этой системы является плацента [9]. Нарушение формирования и функционирования плаценты лежит в основе развития таких осложнений как плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преэклампсия и преждевременные роды [10,11].

Период плацентации - сложный и многоступенчатый процесс, который начинается с момента имплантации и продолжается до 20–22 недели беременности [12,13]. На фоне развития ранних осложнений беременности, таких как угроза прерывания, процесс плацентации происходит в условиях гипоксии, что проявляется в неполноценной дифференцировке и созревании промежуточных и терминальных ворсин и приводит к формированию патологического строения плацентарного сосудистого дерева, а также нарушению гемодинамических процессов в сосудах ворсин плаценты [14].

Достаточный уровень прогестерона – это ключевой фактор в обеспечении

адекватного процесса инвазии трофобласта, дальнейшего формирования плаценты и развития нормальной беременности [15,16]. Еще до оплодотворения прогестерон вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации бластоцисты, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Влияя на продукцию проангиогенных и противангиогенных факторов, прогестерон контролирует процессы васкулогенеза и ангиогенеза, происходящие в сосудистом русле плаценты [17,18].

В настоящий момент не существует единого подхода в изучении системы мать-плацента-плод при нормальном и осложненном течении беременности [19]. Не разработаны алгоритмы исследования плацентарного кровотока и критерии оценки его состояния [20,21].

Одним из наиболее перспективных диагностических методов является ультразвуковое исследование [22,23,24]. Инновационная ультразвуковая методика SMI (Superb Micro-Vascular Imaging – высокоточная микро-сосудистая визуализация), благодаря своим техническим характеристикам, позволяет получать изображение мельчайших сосудистых структур с низким уровнем кровотока [25,26].

Достоинства данной методики могут быть использованы в изучении формирования системы мать-плацента-плод на фоне угрозы прерывания и при физиологическом течении беременности.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики и прогнозирования гестационных осложнений, ассоциированных с нарушением гемодинамических параметров в процессе формирования системы мать-плацента-плод на фоне угрозы прерывания беременности

Задачи исследования

1. Определить на основе клинико-лабораторных исследований особенности формирования системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности при физиологическом течении и угрозе прерывания.
2. Изучить эхографические особенности структуры и параметры гемодинамики желтого тела при физиологическом течении беременности и угрозе прерывания.
3. Выявить особенности плацентарной гемодинамики с помощью ультразвуковой технологии сверхточной микрососудистой визуализации SMI при физиологическом течении беременности и угрозе прерывания и охарактеризовать особенности течения беременности и родов в зависимости от типа плацентарного кровотока и морфологии плаценты.
4. Разработать алгоритм ведения пациенток с ранних сроков беременности с учетом эхографической оценки структуры желтого тела.
5. Разработать алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока.

Новизна исследования

При комплексном применении современных ультразвуковых технологий и анализа клинико-лабораторных данных определены закономерности формирования системы мать-плацента-плод на фоне угрозы прерывания беременности.

Доказана целесообразность исследования гемодинамики желтого тела с помощью ультразвуковой технологии сверхточной микрососудистой визуализации для прогнозирования развития ранних гестационных осложнений.

Доказана целесообразность исследования состояния гемодинамики плацентарного кровотока с помощью ультразвуковой технологии сверхточной микрососудистой визуализации для прогнозирования развития таких осложнений беременности, как преэклампсия, ЗРП, преждевременные роды.

Впервые разработана прогностическая модель развития ранних гестационных осложнений на основе анализа комбинаций параметров: индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела.

Впервые разработана прогностическая модель развития поздних гестационных осложнений на основе анализа комбинаций параметров плацентарных гемодинамических процессов: индекса резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), и максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании анализа клинико-лабораторных данных и данных ультразвуковых методов обследования определены закономерности формирования системы мать-плацента-плод начиная с ранних сроков беременности. Определены эхографические особенности структуры и состояние гемодинамики желтого тела при физиологическом течении беременности и угрозе прерывания. Определены эхографические особенности состояния плацентарных гемодинамических процессов в зависимости от развития гестационных осложнений. Определены типы строения плацентарного сосудистого русла. Проанализировано течение беременности и ее исходы, а также морфологическое строение плаценты в зависимости от состояния плацентарной гемодинамики. На основании полученных результатов разработаны критерии оценки гемодинамики желтого тела и плацентарных гемодинамических процессов с применением современных ультразвуковых методик.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ клинико-лабораторных данных и данных современных ультразвуковых методов исследования гемодинамики желтого тела и плацентарных гемодинамических процессов при нормальном и патологическом течении беременности. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне сплошного двухэтапного (ретроспективный и проспективный) исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования и статистических методик обработки полученного массива данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Эхографическая оценка гемодинамики желтого тела с применением режима высокоточной сосудистой визуализации имеет диагностическое значение в прогнозировании развития ранних гестационных осложнений.
2. Эхографическая оценка плацентарных гемодинамических процессов с применением режима высокоточной сосудистой визуализации имеет диагностическое значение в отношении прогноза развития поздних гестационных осложнений.
3. Разработанный алгоритм ведения пациенток с ранних сроков беременности с учетом эхографической оценки гемодинамики желтого тела позволяет предупредить развитие ранних гестационных осложнений.
4. Разработанный алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока позволяет предупредить развитие поздних гестационных осложнений и предотвратить нежелательные исходы беременности.

Степень достоверности результатов исследования

Для статистической обработки результатов исследования использовался программный пакет R 4.0.2. Использовали описательную статистику и корреляционный анализ по методу Спирмена. Для поиска достоверных различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Качество регрессионных моделей оценивалось при помощи показателей специфичности, чувствительности, прогностический положительной и отрицательной ценности результатов, а также ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis).

Апробация работы

Материалы исследования доложены на Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Россия, Москва, 2017), XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология -2017» (Россия, Москва, 2017), XXXIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Россия, Москва, 2020), IV Международном саммите «Женское здоровье» (Россия, Москва, 2020). Материалы опубликованы в рамках постерной сессии на Всемирном конгрессе по акушерству и гинекологии «Birth: Clinical Challenges in Labour and Delivery» (Италия, Венеция, 2018), II Всемирном конгрессе «Maternal Fetal Neonatal Medicine» (Великобритания, Лондон, 2019).

Апробация диссертационного исследования состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедры ультразвуковой диагностики факультета последипломного образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ Российской Федерации, врачей гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и врачей отделения ультразвуковой диагностики физических методов лечения филиала №1 Родильный дом №4 ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» (протокол № 6 от 26 января 2021 г.).

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследований, сформулирована цель и задачи для ее достижения, проанализированы клинико-анамнестические данные, данные лабораторных и инструментальных методов исследования с последующей статистической обработкой полученных результатов. Автор самостоятельно проводил все ультразвуковые исследования в рамках диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования паспорта специальности акушерства и гинекологии, пунктам 1, 2, 3, 4 и 5. Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности лучевая диагностика, лучевая терапия, пунктам 1, 2, 3, 4 и 5.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты исследования и основные рекомендации были внедрены в практическую деятельность отделения ультразвуковой диагностики и физических методов лечения филиала №1 Родильный дом №4 ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор Шарапова О.В. и гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» (главный врач – к.м.н., Свет. А.В.). Результаты научного исследования используются в материалах лекций и семинаров для студентов, ординаторов и аспирантов; на практических занятиях по повышению квалификации врачей акушеров-гинекологов и врачей ультразвуковой диагностики.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ в научных изданиях, из них 4 - в рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией

Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Подана заявка RU № 2021116385 от 07.06.2021г, на выдачу патента на изобретение по материалам диссертации: «Способ прогнозирования развития гестационных осложнений, ассоциированных с нарушением гемодинамических процессов в системе мать-плацента-плод».

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы и приложений. Диссертация содержит 37 таблиц, 22 рисунка. Библиографический указатель включает 198 источников, из них 101 отечественных и 97 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этапы формирования системы мать-плацента-плод

Период беременности характеризуется значительными физиологическими преобразованиями в организме женщины. Формируется новая функциональная гемодинамическая система мать-плацента-плод [27]. Согласно учению П.К.Анохина, любой функциональной системе присущи собственный сценарий динамического развития и саморегуляция [28]. Формирование системы мать-плацента-плод начинается на доимплантационном периоде с процессов преобразования эндометрия в лютеиновую фазу менструального цикла, активно продолжается с момента имплантации плодного яйца и заканчивается со второй волной инвазии трофобласта [29]. Основным звеном, связывающим организмы матери и плода, является плацента. Плаценте человека свойственен гемохориальный тип строения, что отражается в тесном контакте материнской крови в межворсинчатом пространстве с кровью плода в капиллярах ворсин [30]. Период плацентации сложный и многоступенчатый. Многие авторы отмечают важность непосредственно предимплантационного этапа [11,12,27,29,30]. Бластоциста, образуемая к 4–5 дню после оплодотворения, подразделяется на два слоя: внутренний – эмбриобласт, из которого развивается плод и энтодермальные внезародышевые структуры, и трофобласт, который формирует внешние эмбриональные оболочки и в дальнейшем эктодерму ворсинок хориона. Бластоциста имплантируется в эндометрий матки на 6–8 день после оплодотворения. Имплантация возможна только в фазу максимальной рецептивности эндометрия – «окна имплантации» [31,32]. Эндометрий в естественном менструальном цикле претерпевает ряд структурно–морфологических изменений, способствующих формированию его рецептивного состояния и «окна имплантации» [33,34]. Трансформированный в связи с беременностью функциональный слой эндометрия носит название децидуальная

оболочка. Данные изменения происходят под прямым и опосредованным влиянием различных биологических веществ (ростовых факторов, макрофагов, цитокинов, нейропептидов, компонентов межклеточного вещества). Однако, ключевую роль в подготовке эндометрия к имплантации играет прогестерон, вырабатываемый желтым телом [29,33].

Процесс имплантации бластоцисты протекает в три фазы. Первая фаза, фаза присоединения, характеризуется поверхностным взаимодействием бластоцисты и эндометрия посредством многочисленных микроворсинок на наружной мембране бластоцисты. Эта фаза является основой для синхронизации дальнейшего преобразования эндометрия и развития эмбриона. Вторая фаза – фаза адгезии. В эту фазу происходит тесное сцепление трофобласта с эндометрием. Последующая стадия - инвазия трофобласта завершает этап имплантации и характеризуется глубоким проникновением бластоцисты в эндометрий матки [27,29,30,31,32,33,34]. С этого момента начинается активное формирование плаценты. Оно зависит от адекватной инвазии трофобласта и включает в себя процессы васкулогенеза и ангиогенеза [35,36]. Развитие первичных ворсин плаценты из клеток трофобласта, их трансформация во вторичные и третичные ворсины происходит в первые три недели с момента оплодотворения. Посредством васкулогенеза, с 3-й недели гестации формируются примитивные кровеносные сосуды из мезодермальных клеток-предшественников. В дальнейшем, за счет ангиогенеза, образуются новые сосуды из уже существующих, и развивается зрелая сосудистая сеть плаценты [37]. Плацентарные гемодинамические процессы обеспечивают качественное выполнение плацентой своих функций. Сосудистая сеть плаценты динамически моделируется и совершенствуется в течении беременности, тем самым удовлетворяя метаболические потребности растущего плода [38].

С 6–7 недели начинается первая волна инвазии трофобласта в стенки спиральных артерий. Спиральные артерии играют ведущую роль в основе физиологически протекающей плацентации. Они представляют собой терминальную часть сосудистого русла матки и проникают в зону, где происходит имплантация и формирование плаценты. Процесс внедрения трофобласта в

спиральные артерии сопровождается разрушением стенки последних. Таким образом, гестационная перестройка спиральных артерий дает начало маточно-плацентарному кровотоку [12, 32,33,34].

Плацента состоит из хориальной и базальной пластин и расположенными между ними ворсинами хориона. С преобразованием кровотока тесно связаны изменения в структуре ворсинчатого дерева. Мезенхимальные ворсины дифференцируются в незрелые промежуточные, из которых с 8-й недели гестации образуются стволовые ворсины. Стволовая ворсина с ее основными и периферическими ветвями представляет собой котиледон – основную структурно-функциональную единицу плаценты [36,37]. Периферический отдел состоит из конечных ворсинок мелкого диаметра, которые выполняют роль зоны обмена между материнской кровью и плодом. В 16–18 недель запускается вторая волна инвазии трофобласта, которая проявляется продвижением дальше в просвете спиральных артерий в миометриальные сегменты, за счет чего происходит прирост маточно-плацентарного кровообращения [39]. Гемодинамические процессы в единой функциональной системе мать—плацента—плод являются одними из ведущих факторов, обеспечивающих нормальное течение беременности, роста плода [40,41].

В процессе развития плаценты общая площадь поверхности ворсин увеличивается с $0,5\text{м}^2$ в 13–16 недель до $2,8\text{м}^2$ в 21-24 недели и $11,5\text{м}^2$ в конце беременности, общая длина ворсин достигает 50 км. В начале третьего триместра беременности стволовые ворсины дифференцируются в зрелые промежуточные и терминальные. Доминирующим типом ворсин становятся терминальные ворсины. По мере формирования терминальных ворсин капилляры приближаются к базальной мембране, исчезает слой трофобласта и уменьшается толщина синцития [39]. Все эти изменения приводят к истончению плацентарного барьера. Завершение физиологического развития плаценты определяется спазмом и облитерацией сосудов стволовых артерий и, следовательно, снижением кровотока в терминальных ворсинах. Они сближаются, накапливается межворсинчатый фибрин. В результате инволюции плаценты отмечается уменьшение общей

плотности ворсин. Большинство инволюционных изменений плаценты связано с изменением кровообращения в сосудистом дереве [42,43].

Сложное строение сосудистого дерева плаценты способствует выполнению основных функций: дыхательной, трофической, барьерной, эндокринной, иммунной [11,27,29].

Плацента обладает уникальным спектром компенсаторных возможностей. Компенсаторно-приспособительные реакции направлены на поддержание и увеличение плацентарной перфузии. Процесс дегенерации ворсин в нормально созревающей плаценте человека компенсируется посредством регенерации ворсинчатого дерева. Процесс регенерации связан с ростом новых терминальных ворсин [44,45]. Нарушение процессов регенерации снижает объем плацентарной перфузии, что может приводить к различным гестационным осложнениям [46].

Формирование плаценты – важнейшего органа, аккумулирующего и синтезирующего вещества, необходимые для развития плода и осуществляющего его анатомо-функциональную связь с организмом матери является глобальным событием беременности. Таким образом, функциональная морфология маточно-плацентарной области включает с одной стороны активный процесс пролиферации и миграции трофобласта в стенки спиральных артерий, с другой – важнейшие биологические процессы ангио- и васкулогенеза, обеспечивающие васкуляризацию ворсин. Нарушение этих процессов патогенетически определяет осложненное течение гестации [47]. Установлено, что рост и функция сосудов плаценты регулируется системой плацентарных факторов, являющихся, с одной стороны, стимуляторами ангиогенеза, с другой – регуляторами инвазии, дифференцировки и метаболической активности трофобласта в момент плацентации [48,49].

1.2. Иммуноэндокринные аспекты формирования системы мать-плацента-плод

Прогестерон является основным гормоном, обеспечивающим развитие и поддержание беременности. Физиологическая роль прогестерона подробно изучена. Прогестерон играет важную роль в экспрессии, модуляции и

ингибировании различных факторов роста, цитокинов, молекул клеточной адгезии и децидуальных белков [15,16,17].

Многие научные школы отмечают важную роль стероидных гормонов в обеспечении нормального иммунного микроокружения в периимплантационной децидуальной ткани [50,51,52,53]. Децидуализация эндометрия совпадает во времени с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым процессом. Прогестерон контролирует выработку цитокинов естественными киллерами, проявляя, таким образом, свой иммуномодулирующий эффект [54]. Прогестерон оказывает иммунодепрессивный эффект, подавляя пролиферацию и активность материнского организма. Действие прогестерона приводит к усилению активации его рецепторов на лимфоцитах среди клеток трофобласта и децидуальных CD56+ клеток. В присутствии достаточного количества прогестерона эти клетки синтезируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), медиатор, который оказывает существенное антиабортное действие. PIBF влияет на секрецию цитокинов активированными лимфоцитами, что приводит к увеличению продукции противовоспалительных, нецитотоксических интерлейкинов и снижению продукции провоспалительных, цитотоксических цитокинов. PIBF также ингибирует цитотоксичность естественных киллерных клеток (NK). При низком содержании прогестерона или поражении рецепторного аппарата иммунный ответ материнского организма на трофобласт сдвигается в сторону лимфокинактивных киллеров с продукцией провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины препятствуют физиологической инвазии трофобласта [55,56].

Трофобласт, начиная с момента своей инвазии в эндометрий, вырабатывает хорионический гонадотропин человека, который стимулирует продукцию прогестерона желтым телом [33]. В литературе имеются исследования о взаимосвязи между секрецией ХГЧ, дифференциацией и пролиферацией трофобласта. Высокая пролиферативная активность трофобласта зависит от повышения уровня ХГЧ в крови. ХГЧ также оказывает влияние на процесс дифференциации клеток трофобласта. С другой стороны, секреция ХГЧ зависит от

состояния хориального эпителия и факторов, регулирующих этот процесс [57]. К которым в первую очередь относится прогестерон. Таким образом, синтез и секреция прогестерона поддерживаются влиянием ХГЧ на желтое тело, с другой стороны прогестерон обеспечивает структурные изменения эндометрия и регулирует процессы инвазии трофобласта, от которых зависит продукция ХГЧ. При гипопрогестеронемии снижение трофобластической инвазии, вплоть до прекращения, ХГЧ также резко снижается. Взаимное действие прогестерона и ХГЧ обеспечивает децидуальную трансформацию эндометрия. Если причина в аутоиммунных или генетических нарушениях, децидуализация эндометрия, как правило, происходит адекватно на фоне незначительного снижения ХГЧ крови [53,58].

Достаточный уровень прогестерона в сыворотке крови обеспечивает восприимчивость эндометрия к имплантации бластоцисты. Прогестерон контролирует инвазию трофобласта путем ингибирования апоптоза, регуляции ангиогенеза и реконструкции местной сосудистой сети [59,60].

Ранние сроки гестации характеризуются высокой иммунной активностью в сочетании с выраженным ангиогенезом [61].

Плацентарный ангиогенез происходит под контролем ангиогенных и антиангиогенных факторов. Наиболее значимыми из ангиогенных факторов являются белки группы сосудисто-эндотелиальных факторов, в частности сосудисто-эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) и плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor – PlGF), которые экспрессируются клетками трофобласта, плацентарными макрофагами, эндотелиальными клетками. Активность ангиогенных факторов регулируется антиангиогенным фактором – растворимым рецептором 1 васкуло-эндотелиального фактора роста sFlt-1 [62,63,64]. В последние десятилетия было выявлено, что дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов, приводит к нарушению физиологических процессов васкуло - и ангиогенеза в плаценте [65,66]. Последствия аномального сосудистого развития были связаны с

различными патологиями, связанными с беременностью, начиная от выкидыша в ранние сроки и заканчивая задержкой роста плода и преэклампсией [67,68].

VEGF играет ведущую роль в развитии сосудистого русла плаценты. Он контролирует процессы васкулогенеза в плаценте, переключение васкулогенеза на процессы ангиогенеза, осуществляет контроль за балансом между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом в плаценте, стабилизацию и сохранение стенок сосудов, увеличивает выживаемость эндотелиальных клеток [69]. Установлено, что до 10 недель беременности наблюдается максимальная экспрессия VEGF, чем на более поздних сроках, что свидетельствует о наибольшей интенсивности процессов ангиогенеза и формирования сосудистого дерева плаценты. К концу беременности данные процессы замедляются, что соответствует завершению развития плаценты. На более поздних сроках беременности, возрастающие трофические потребности плода обеспечиваются морфофункциональной перестройкой ворсин [70].

Плацентарные макрофаги являются одним из основных источников VEGF на ранних сроках беременности. Функции макрофагов обширны и регулируются прогестероном. Несомненна роль плацентарных макрофагов, как «ключевых клеток плаценты», принимающих участие в межклеточных взаимодействиях, обеспечении иммунологической адаптации фетоплацентарного комплекса, участии в регуляции молекулярных процессов формирования плаценты [71]. К таким метаболическим процессам, в частности, относятся процессы деградации ДНК и нуклеотидов, аргиназный и декарбоксилазный пути обмена аргинина, метаболизм активных форм кислорода и глутатиона. Установлено, что процессы синцитиализации и первой волны инвазии трофобласта сопровождаются увеличением генерации перекиси водорода плацентарными макрофагами, активацией в клетках трофобласта Ca/Mg-зависимой эндонуклеазы, увеличением содержания аллантиина, высоким уровнем полиаминов [72]. Данные об активности антиоксидантных ферментов плацентарных макрофагов и особенностях формирования антиоксидантной ферментативной системы плаценты человека в процессе физиологической беременности определяют их значимость в формировании защитно-приспособительных реакций, обеспечивающих

состоятельность беременности. Макрофаги обеспечивают инвазию трофобласта, индукцию, контроль и завершение процессов ангиогенеза и апоптоза, обеспечивая формирование сосудистого дерева плаценты и удаляя вошедшие в апоптоз клетки [73].

При сравнительном изучении экспрессии VEGF и PlGF выявлено, что на ранних стадиях имплантации в клетках трофобласта обнаруживается VEGF. Только с процессом васкулогенеза, в сформированных первичных ворсинках обнаруживаются оба типа фактора роста. Наличие данных двух аналогичных молекулярных форм предполагает различную физиологическую роль в процессе плацентации [70,73].

PlGF стимулирует пролиферацию клеток трофобласта в первом триместре беременности и защищает от апоптоза гибель ядер клеток, влияет на дифференцировку естественных клеток-киллеров, которые, в свою очередь, опосредуют инвазию трофобласта в децидульные клетки. PlGF потенцирует стимулирующее действие VEGF на пролиферацию эндотелиальных клеток, а также повышает проницаемость сосудов. Секреция трофобластом PlGF является сигналом, который инициирует васкуляризацию в децидуальной оболочке [74]. Концентрация PlGF низкая в первом триместре неосложненной беременности и возрастает, начиная с 11–12 недель, при этом пик подъема наблюдается к концу 30 недели, далее концентрация данного фактора уменьшается [31,72] Продукция данного фактора роста зависит от уровня прогестерона.

Активность VEGF и PlGF регулируется sFlt-1, который синтезируется плацентарными макрофагами и эндотелиальными клетками. Биологическая роль заключается в регуляции биодоступности ангиогенных факторов в сыворотке крови путем их связывания для предотвращения избыточной инвазии клеток трофобласта, чрезмерного развития сосудистой сети плаценты [75,76,77].

Сосудистые факторы роста, провоспалительные и противовоспалительные цитокины секретируются различными клетками плаценты на протяжении всей беременности, осуществляя контроль за процессами инвазии трофобласта, ангиогенезом, роста и развития плаценты. Нарушение баланса между

провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, между ангиогенными и антиангиогенными факторами ведет к нарушению развития сосудистого русла плаценты [78,79].

1.3. Значение желтого тела в ранние сроки беременности

На сегодняшний день прогестерон относится к одному из самых известных гормонов [80,81,82]. Его история изучения началась с середины 1600-х годов с публикации книги - описания женской репродуктивной, когда врач и анатом Ренье де Грааф определил, что у коров наличие и количество желтых тел яичников коррелирует с беременностью и количеством плодов, и что удаление яичников во время беременности ведет к ее прерыванию. Позднее Луи-август Пренант и Густав Борн в 1898 году предположили, что желтое тело является органом внутренней секреции, поддерживающим ранние сроки беременности и собственно процесс имплантации плодного яйца. В дальнейшем недостаточность функции желтого тела в этиологии осложнений ранних сроков гестации раскрылась во многих исследованиях [18]. Недостаточность лютеиновой фазы, которая характеризуется сниженной продукцией прогестерона, является одной из причин бесплодия [84,85]. Активность желтого тела в лютеиновую фазу, и также в ранние сроки беременности исследуется в рамках ЭКО и других программ ВРТ [86,87].

Период функционирования желтого тела характеризуется сложными структурными преобразованиями, происходящими в зрелом фолликуле. В течение первых нескольких дней после овуляции происходят важные гистологические изменения на клеточном уровне, которые описывают трансформацию зрелого фолликула в желтое тело. Поначалу мало что отличает гистологию желтого тела от гистологии позднего преовуляторного фолликула [86,87].

Полноценное желтое тело развивается только в тех случаях, когда образуется достаточное количество гранулезных клеток. Эпителиальные клетки зернистого слоя овуляторного фолликула интенсивно размножаются и подвергаются лютеинизации, сама оболочка обильно васкуляризуется. Стадия васкуляризации

характеризуется быстрым размножением эпителиальных клеток гранулезы и интенсивным вращением между ними капилляров [31,32].

Процесс образования новых сосудов в структуре желтого тела поддерживает секрецию прогестерона и обеспечивает его дальнейшее распространение к органам-мишеням [88]. Ангиогенез в желтом теле стимулируется сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF), действующим паракринным образом. Локально вырабатываемый VEGF стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток, которые составляют более 50% клеточной популяции желтого тела. Клеточная пролиферация в желтом теле ограничена практически только сосудистыми эпителиальными клетками (85% митотически активных клеток являются эпителиальными клетками) и наиболее велика в первые дни после овуляции [89].

Каждая клетка желтого тела богата снабжена капиллярами. Соединительная ткань и кровеносные сосуды, достигая центральной полости, заполняют ее кровью, окутывают последнюю, ограничивая от слоя лютеиновых клеток. Физиологический ангиогенез в желтом теле является одним из самых интенсивных в организме человека. Гормонально регулируемые циклические процессы в желтом теле характеризуются фазами роста кровеносных сосудов, созревания сосудов и регрессии сосудов [89]. Формирование этой уникальной сети кровеносных сосудов заканчивается в течение 3–4 дней после овуляции и совпадает с периодом расцвета функции желтого тела. С этого момента желтое тело начинает продуцировать значительные количества прогестерона. Именно содержание в крови женщины достаточного уровня прогестерона является одним из важнейших показателей функциональной активности желтого тела. Нарушение процессов ангиогенеза на этой стадии снижает функциональную активность желтого тела [90,91].

Секреция прогестерона снижается к 10–11 дню после овуляции, начинается регрессия желтого тела. Естественный лютеолиз позволяет восстановить условия, поддерживающие фолликулогенез и регенерацию эндометрия нового менструального цикла [91,92].

Инвазия трофобласта при наступлении беременности связана с продукцией хорионического гонадотропина человека. В ответ на повышение ХГЧ в желтом теле запускается новая волна ангиогенеза, что приводит к гистологическим и морфологическим изменениям. Происходит увеличение железы, главным образом за счет увеличения объема центральной полости. Соединительная ткань, окружающая желтое тело, становится гиперпластичной и интенсивно васкуляризируется [89,90,91,92,93,94].

Действие ХГЧ предотвращает лютеолиз и увеличивает выживаемость лютеинизированных гранулезных клеток. Это проявляется повышением секреции прогестерона: уровень прогестерона увеличивается вместе с повышением уровня ХГЧ. По данным различных исследований, на долю желтого тела приходится примерно 76% циркулирующего прогестерона в течение 6 недель, 50% - в течение 10–11 недель и 33% - в течение 14-15 недель [95,96]. Недостаточность функции желтого тела и, как следствие, низкий уровень содержания прогестерона в сыворотке крови, ассоциированы с бесплодием и осложнениям ранних сроков беременности [97,98,99,100].

1.4 Развитие ранних и поздних осложнений беременности (угроза выкидыша, преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды) с позиции функциональных нарушений системы мать-плацента-плод

Предназначение системы мать-плацента-плод — обеспечивать физиологическое течение беременности, своевременно, реагируя на изменение потребностей плода, по мере его роста и развития [29,30]. Патология формирования системы мать-плацента-плод ведет к возникновению гестационных осложнений как первой, так и второй половины беременности [27,30].

Инвазия трофобласта является ключевым процессом, определяющим последующие успешность эмбриогенеза и формирования плаценты [101,102]. При этом недостаточная степень инвазии трофобласта может привести либо к прерыванию беременности уже в первые недели развития, либо, в случае

прогрессирования беременности, к нарушению процессов плацентации с последующим риском развития угрозы прерывания беременности, неразвивающейся беременности и других акушерских осложнений [103,104].

Осложнения на начальных этапах гестации могут быть следствием как неполноценного стероидогенеза, так и недостаточности рецепторного аппарата эндометрия. Так, имеются данные, что при гипопрогестеронемии отмечается отставание инвазии трофобласта на 2–3 недели. Патологическая инвазия трофобласта в дальнейшем может проявляться отслойкой хориона, с образованием гематом [105,106,107].

О привычном невынашивании говорят в случае, если имели место три и более повторных самопроизвольных выкидыша. Данная патология, по встречается примерно у 1–3% всех женщин. При этом риск невынашивания беременности после трех повторных самопроизвольных выкидышей достигает 55%. В большинстве случаев (50–60%) причиной выкидышей являются гормональные нарушения, структурные аномалии хромосом зародыша, инфекции, эндокринные расстройства, анатомические дефекты у матери и др. [50,51,52,108,109]. Многие исследователи полагают, что большая часть выкидышей, имеющих неясную этиологию, может быть вызвана ненормальной иммунной реакцией организма матери на отцовские антигены зародыша [72,73,74]. В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что прогестерон играет важную роль в нормализации иммунного ответа на ранних стадиях беременности [110,111,112]. При нормально протекающей беременности желтое тело, а позже плацента вырабатывают достаточное количество прогестерона. В его присутствии активируемые лимфоциты вырабатывают специальный белок – прогестерон–индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ), который оказывает антиабортное действие. Отмечено, что уровень PlGF на ранних сроках беременности снижается в сыворотке крови у женщин с угрожающим выкидышем. По мнению исследователей, низкий уровень циркулирующего PlGF является показателем аномальной плацентации [113].

Одним из основных необходимых факторов развития неосложненной беременности является правильное формирование плаценты [114,115]. Центральным этапом плацентации является физиологическая трансформация спиральных артерий в широкие низкорезистентные сосуды в результате инвазии трофобласта. Снижении инвазивной активности трофобласта, недостаточная рецептивность эндометрия, отсутствие гестационных изменений в спиральных артериях являются причиной, приводящей к патологии маточно-плацентарного кровообращения на этапе его становления [116,117,118].

При патологии данного процесса возникает ишемия маточно-плацентарной области, в результате чего процесс формирования ворсинчатого дерева плаценты нарушается [119,120]. Динамика развития сосудистого дерева отражает состояние плаценты на различных сроках беременности. Большинство инволюционных изменений плаценты связано с изменением кровообращения в ворсинчатом дереве плаценты [121,122,123].

Нарушение плацентарной гемодинамики приводит к возникновению плацентарной недостаточности, которая лежит в основе развития осложнений второй половины беременности, таких как преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП) [124,125,126]. В настоящее время к осложнениям, связанным с патологией маточно-плацентарного кровотока, относят также преждевременные роды (ПР) [127,128,129]. Основные причины плацентарной недостаточности остаются недостаточно понятными.

В зависимости от срока возникновения патологического процесса принято выделять первичную и вторичную плацентарную недостаточность [130]. Первичная плацентарная недостаточность формируется в первую половину беременности, в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации. В отдельных случаях первичная плацентарная недостаточность может переходить во вторичную. Вторичная плацентарная недостаточность развивается в более поздние сроки и проявляется во второй половине беременности [131,132].

Преэклампсия является одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [133]. ПЭ развивается в 2–8%

беременностей и не имеет тенденции к снижению. ПЭ развивается как следствие нарушения плацентации [134,135]. Вследствие гипоксии плаценты и сниженного парциального давления кислорода происходит избыточное высвобождение антиангиогенных белков в материнский кровоток, ключевым из которых является sFlt-1 [136,137]. Как известно, уровень sFlt-1 повышается при ПЭ, что предшествует манифестации заболевания. Концентрация PLGF при нормальном течении беременности имеет тенденцию к увеличению в первом и во втором триместрах, достигая максимума к 30 неделе гестации и впоследствии уменьшается [138,139,140]. На сроке 11–13 недель уровень PLGF в крови матери снижен при анеуплоидии плода и нарушении плацентации, вследствие чего повышается риск развития ПЭ и задержки роста плода. Аналогичное изменение концентрации PLGF наблюдаются во втором и третьем триместрах. Секреция VEGF и PlGF подавляется опосредованно через sFlt-1 [142]. В условиях гипоксии цитотрофобласт несет ответственность за подавление секреции VEGF, PlGF и стимулирует синтез sFlt-1 [143,144]. Комбинация факторов, таких как sFlt-1/PLGF, анамнеза женщины и ультразвуковых данных позволяет создать прогностическую модель ПЭ, однако, применение ограничено гетерогенностью сопутствующих клинических рисков, затрудняющих интерпретацию. На основании клинических и лабораторных данных диагностика ПЭ не представляет трудностей, но является запоздалой. Прогнозирование ПЭ хотя и несколько улучшилось, главным образом, за счет определения ангиогенных/антиангиогенных факторов, но чувствительность и специфичность подобных тестов все еще остаются неоптимальными [145].

Преждевременные роды – это синдром, в основе которого лежит большое число патологических процессов. Существуют группы факторов, приводящие к ПР. Наиболее изученными механизмами, участвующими в инициации ПР, являются: инфекция или воспаление, кровотечение, перерастяжение матки, стресс и иные иммунологически опосредованные процессы [146,147,148]. В последнее время появились работы, свидетельствующие о связи нарушения гемодинамических процессов в системе мать-плацента-плод в развитии преждевременных родов [149,150].

1.5 Ультразвуковая диагностика состояния системы мать-плацента-плод

Внедрение в перинатальную медицину ультразвуковых методов исследования позволяет более детально подойти к изучению процессов формирования функциональной гемодинамической системы мать-плацента-плод. В практической деятельности активно применяются В-режим, доплерометрические технологии, трехмерная визуализация [151,152].

С 2003 года при проведении акушерских ультразвуковых исследований учитывается принцип ALARA («As Low As Reasonably Achievable»), что означает «настолько мало, насколько возможно» [153]. Вопросы биоэффектов и безопасности ультразвука, особенно актуальны на ранних сроках [154].

Эхографическим исследованием гемодинамических процессов в отдельных звеньях системы мать-плацента-плод занимались многие отечественные и зарубежные ученые, однако представленные в них данные носят противоречивый характер [155,156,157,158,160]. Одни авторы считают нарушение кровотока в спиральных артериях основным прогностическим признаком патологии беременности с ранних сроков, ряд других исследователей оспаривает это утверждение, не выявив нарушений гемодинамических процессов в маточных и спиральных артериях [161,162,163]. Nicolaides K. доказал целесообразным в первом триместре исследовать кровотоки в маточных артериях, которые легко визуализируются в ранние сроки при исследовании матки в парасаггитальной плоскости [164]. В данном случае использование доплерометрических методик считается безопасным, так как в область исследования не попадает плодное яйцо. Оценка кровотока в маточных артериях в первом триместре является составляющей расчета риска по развитию плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода и преждевременных родов [165,166,167,168].

За последние годы эхография в первом триместре беременности претерпела значительные преобразования от простого факта подтверждения локализации плодного яйца в полости матки, оценки сердцебиения эмбриона/плода, определения экстраэмбриональных структур до первой профессиональной оценки анатомии плода с целью диагностики грубых пороков развития [157,171]. В

многочисленных работах профессора К. Nicolaides подчеркнута роль эхографии в области ранней пренатальной диагностики, приведены стандарты проведения ультразвукового исследования при оценке риска развития различных осложнений беременности и раннем выявлении патологий плода, определена роль измерения толщины воротникового пространства (ТВП) в скрининге на хромосомные аномалии [164]. В последние годы опубликованы некоторые международные методические рекомендации по проведению ультразвукового исследования в первом триместре беременности. Согласно рекомендациям Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG) в ранние сроки прежде всего необходимо подтвердить наличие беременности, установить гестационный срок, количество плодов [170]. В конце первого триместра – диагностика грубых пороков развития, измерение ТВП с целью скрининга на анеуплоидии. Делается акцент на выявление грубых хромосомных аномалий. Однако, ряд ученых считают целесообразным и прогностически обоснованным в ранние сроки беременности, помимо эмбриона/плода, также исследовать экстраэмбриональные структуры (желточный мешок, амнион, хорион) [157,171,172,173]. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2021 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», также рекомендует проводить ультразвуковой скрининг в сроках гестации 11–14 недель и в 19–21 неделю. Для каждого из этапов исследования ставятся следующие задачи: выявление маркеров хромосомной патологии, выявление анатомических дефектов плода, диагностика поздно манифестирующих пороков развития плода, ультразвуковая оценка структуры плаценты, объема, качества околоплодных вод.

В имеющихся сегодня протоколах выполнения ультразвукового исследования в первом триместре беременности мало внимания уделяется исследованию желтого тела. Функциональная активность желтого тела, обуславливающая достаточный уровень секреции прогестерона, определяет физиологическое становление системы мать-плацента-плод с момента зачатия [171,172,]. По мнению Краснопольского В.И. и Поморцева А.В., исследование сосудистой сети желтого тела имеет клиническое значение в прогнозировании

ранних гестационных осложнений [173]. Трансвагинальное двумерное ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием является оптимальным неинвазивным методом визуализации для оценки сонографических особенностей и васкуляризации. Допплерометрическое исследование кровотока с вычислением пульсационного индекса (ПИ) и индекса резистентности (ИР), дает важную информацию о васкуляризации и ангиогенезе в сосудах желтого тела [171,174].

Во второй половине беременности для выявления групп риска по развитию гестационных осложнений оценивается состояние кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, венозном протоке, средней мозговой артерии [175,176,177,178,179]. Недостатком ультразвукового исследования во второй половине беременности является отсутствие подробного изучения эхографической структуры плаценты и плацентарных гемодинамических процессов. Многие авторы в своих исследованиях обращали внимание на особенности структуры плаценты при различных гестационных осложнениях [180,181]. Есть работы, в которых отражены попытки выявить взаимосвязь между нарушением кровотока в маточных артериях и крупных плацентарных сосудах и развитием осложнений второй половины беременности [182,183]. С появлением технологии трехмерного построения изображения появилось возможность изучать объем плаценты [184,185,186,187]. Существуют работы, посвященные исследованию гемодинамики плацентарного ложа с помощью технологии трехмерного построения изображения, однако трехмерное изображение дает представление только о пространственном распределении сосудистой сети, но не позволяет изучать гемодинамику в сосудах ворсинчатого дерева плаценты [188,189,190].

Инновационная ультразвуковая технология SMI (Superb Micro-Vascular Imaging – высокоточная микрососудистая визуализация) позволяет получать изображение мельчайших сосудистых структур с низким уровнем резистентности кровотока. Кроме того, высокая способность разрешения сводит к минимуму возможность возникновения артефактов движения [191,192]. В последние 5 лет в мировой литературе появляются результаты исследования сосудистого дерева

плаценты с помощью данной методики [193,194,195,196]. В своей работе мы также сделали оценить достоинства данной методики ее в исследовании плацентарного кровотока, а также гемодинамики сосудов желтого тела.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток

На клинических базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВПО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова обследовано 270 женщин в сроке гестации 5-6 недель.

Основными критериями отбора для исследуемых групп явились:

- возраст пациенток от 19 до 40 лет
- самостоятельно наступившая беременность
- одноплодная беременность
- наличие жизнеспособного эмбриона в полости матки
- не более 2-х самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе
- регулярный менструальный цикл
- отсутствие анатомических изменений органов малого таза
- отсутствие аномалий развития эмбриона
- отсутствие тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологии у беременных

Формирование клинических групп проводилось в зависимости от наличия, на момент включения в исследование, признаков угрозы прерывания беременности:

- 1 группа (основная) - 159 пациенток с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности. Диагноз «угрожающий выкидыш» устанавливался на основании клинико-инструментальных данных: жалоб на тянущие боли внизу живота и поясничной области, скудные кровянистые выделения из половых путей. По данным ультразвукового исследования определялся гипертонус миометрия, изменение формы плодного яйца, отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы.

Основная группа была разделена на две подгруппы следующим образом: нами был рассчитан средний уровень прогестерона, равный 24,1. Далее, пациентки,

у которых уровень прогестерона оказался ниже среднего, составили 1а подгруппу – 94 человека (59,1%). Пациентки с уровнем прогестерона выше 24,1 нмоль/л составили 1б подгруппу – 65 человек (40,9%).

- 2 группа (группа сравнения) - 111 пациенток с физиологическим течением беременности. При ультразвуковом исследовании осложнений выявлено не было.

2.2. Общая характеристика этапов исследования

С целью разработки алгоритма обследования и выявления прогностических критериев течения беременности и ее исхода на основании ранних клинических и эхографических исследований, данная работа включала 5 этапов:

1 этап - включение пациенток в исследование в сроке гестации 5–6 недель, проведение обследования и разделение пациенток на группы. Исследование включало в себя: сбор анамнестических данных, общий и специальный гинекологический осмотры, анализ жалоб. Проведение клинико-лабораторного обследования, включающего клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование концентрации прогестерона в крови, хорионического гонадотропина, плацентарного фактора роста (PIGF), белка sFlt-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Определение уровня прогестерона проводилось дважды (через день) утром, в одно и то же время в крови иммунохемилюминесцентным методом.

Ультразвуковое исследование осуществлялось, в первую очередь, с целью подтверждения факта развивающейся беременности. В ходе исследования оценивалось расположение, форма и размеры плодного яйца, наличие живого эмбриона, а также эмбриональные структуры. Кроме того, оценивалась эхографическая структура желтого тела и его васкуляризация. Ультразвуковое исследование включало стандартную эхографию в В-режиме, цветное доплеровское картирование и использование современной методики – инновационной методики высокоточной микрососудистой визуализации SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) Эхография проводилась на ультразвуковой системе Aplio™ 500 компании Canon Medical Systems конвексным 2.0–5.0 и 4.0–8.0

Мгц трансвагинальным датчиками. При каждом исследовании численные значения теплового и механического индексов были менее 1,0, использовался принцип ALARA при применении специальной акушерской программы.

Пациенткам основной группы было рекомендовано лечение «угрожающего выкидыша» в соответствии с клиническим протоколом от 16 мая 2016 г. «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика».

2 этап - ведение беременности в соответствии с нормативными документами Минздрава РФ (приказ 572н от 01.11.2012, клинические рекомендации). Всем пациенткам (основная группа и группа сравнения) в сроке 11–14 недель проводился пренатальный скрининг: определялись ультразвуковые и биохимические маркеры хромосомных аномалий (связанный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А) и хорионический гонадотропин).

3 этап исследования - в сроке 19–21 недель всем пациенткам проводилось комплексное ультразвуковое исследование для оценки состояния сформированной плаценты и плацентарных гемодинамических процессов. Ультразвуковое исследование включало стандартную эхографию в В-режиме, цветное доплеровское картирование и использование современной методики – инновационной высокоточной микрососудистой визуализации SMI (Superb Micro-Vascular Imaging). Срок исследования был выбран в соответствии с нормативными документами, а также временем завершения второй волны инвазии трофобласта.

На 4 этапе исследования оценивались особенности течения беременности и родов в зависимости от типа плацентарного кровотока и морфологии плаценты.

На 5 этапе разработаны следующие алгоритмы:

- Алгоритм ведения пациенток с ранних сроков беременности с учетом эхографической оценки структуры желтого тела.
- Алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока позволяет предупредить развитие поздних гестационных осложнений и предотвратить нежелательные исходы беременности.

Специальные биохимические методы исследования

На первом этапе исследования всем пациенткам выполнялось определение следующих параметров: прогестерона, хорионического гонадотропина, плацентарного фактора роста (PIGF), белка sFlt-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Материалом для исследования служила сыворотка крови из локтевой вены в объеме 5 мл, полученная путем венепункции и помещенная в чистые сухие пробирки для взятия крови фирмы DRG International Inc. (США). Все вышеуказанные параметры определялись методом иммуноферментного анализа с применением диагностических ИФА – наборов ELISA's фирмы DRG International Inc. (США). Стандартные растворы и реактивы готовили согласно инструкции к набору. Исследование проводили натощак. Учитывая особенности метаболизма прогестерона, и относительно короткий период полураспада - 5 минут, уровень данного гормона определяли дважды (через день).

В сроке 11–14 недель всем пациенткам проводилось определение связанного с беременностью плазменного протеина А (PAPP-A) и хорионического гонадотропина. Данные показатели входят в биохимический скрининг I триместра. Исследование проводилось посредством иммуноферментного анализа с применением диагностических ИФА – наборов ELISA's фирмы DRG International Inc. (США). Стандартные растворы и реактивы готовили согласно инструкции к набору. Исследование проводили натощак.

2.3. Ультразвуковые методы исследования

Все ультразвуковые исследования проводили на аппарате Aplio™ 500 компании Canon Medical Systems конвексным 2.0–5.0 и 4,0–8,0 МГц трансвагинальным датчиками. При каждом исследовании численные значения теплового и механического индексов были менее 1,0, использовался принцип ALARA при применении специальной акушерской программы.

При включении в исследование всем пациенткам выполняли ультразвуковое сканирование в В-режиме. Факт беременности устанавливали на основании

визуализации плодного яйца с эмбрионом в полости матки. Для характеристики роста и развития эмбриона определяли копчико-теменной размер (КТР). Жизнедеятельность эмбриона оценивали по двум параметрам: наличию сердечной деятельности и двигательной активности. Регистрация сердечной деятельности возможна у всех эмбрионов с КТР более 8 мм. Оценивали экстраэмбриональные структуры: желточный мешок, амниотическую и хориальную оболочки. Желточный мешок визуализируется с 6 недели гестации в виде кольцевидного анэхогенного образования с гиперэхогенным контуром, расположенного в непосредственной близости от эмбриона. Изучение амниотической и хориальной оболочек в ранние сроки беременности имеет важное значение в определении нормального функционирования всех элементов плодного яйца. Начиная с 8 недели беременности в строении хориальной оболочки происходят структурные изменения: визуализируется дифференцировка хориона на ворсинчатый и гладкий. При этом отмечается утолщение хориона и повышение эхогенности в месте последующего формирования плаценты. По мере увеличения срока беременности полость амниона увеличивается, а хориона уменьшается. К концу первого триместра эти оболочки сливаются.

При обнаружении эхонегативного образования неправильной серповидной формы между стенкой матки и хорионом, в заключение выносили диагноз: «Ретрохориальная гематома».

Проводя исследование в ранние сроки беременности, важно обращать внимание на состояние желтого тела. Желтое тело играет важную роль в развитии беременности. Его эхографическая картина достаточно многообразна. В ходе ультразвукового обследования в В-режиме оценивали эхографическую структуру желтого тела, определяли его средний диаметр. Для определения функционального состояния желтого тела, в режиме цветного доплеровского картирования вычисляли индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) в сосудах по периферии желтого тела. Кровоснабжение яичника осуществляется яичниковой артерией и яичниковой ветвью маточной артерии. Оба сосуда отдают до 20–30 веточек в области ворот яичника и анастомозируют между собой, что затрудняет

четкую идентификацию яичниковой артерии. В связи с этим изучение кровотока в сосудах по периферии желтого тела более доступно.

Оценка васкуляризации желтого тела выполнялась посредством применения инновационной ультразвуковой методики высокоточной микрососудистая визуализация SMI (Superb Micro-Vascular Imaging). При этом определяли интенсивность сосудистой сети по периферии желтого тела и внутри него.

Все скрининговые исследования проводили согласно регламентируемым документам. В ходе ультразвукового скрининга первого триместра в 11–14 недель оценивали КТР плода, толщину воротникового пространства (ТВП), длину и наличие носовой кости, сердечную деятельность и двигательную активность.

Фетометрия является обязательной составляющей протокола ультразвукового исследования во второй половине беременности и включает измерение бипариетального размера головки, длины бедра, окружности живота, окружности головки. После оценки основных фетометрических параметров изучали анатомию плода.

При отставании плода в размерах от должного срока более чем на 2 недели предполагали наличие задержки роста плода.

Отставания показателей фетометрии также классифицировали по степеням (Hadlock F.P., 1984):

I степень - отставание размеров плода на 2 недели от срока гестации;

II степени - на 3–4 недели;

III степени - отставание размеров плода более чем на 4 недели, от срока гестации.

Предполагаемая масса плода вычислялась автоматически с использованием формулы M.J, Shepard и R.A. Filly.

Допплерометрическое исследование маточных артерий проводили в 11–14 недель, в 19–21 недели и 30–34 недели беременности. Помимо исследования скоростей кровотока в маточных артериях, оценивали также кровоток в артерии пуповины. Частота данных исследований варьировала в зависимости от индивидуальных показаний пациенток. В режиме цветного доплеровского

картирования вычисляли индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), максимальная систолическая скорость (МСС), систоло-диастолическое отношение (СДО). Пульсационный индекс выражался отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока. Индекс резистентности определяли по отношению разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока.

Также, проводилась оценка степени тяжести нарушения маточно-плацентарного-плодового кровотока по классификации предложенной М.В. Медведевым и соавт. (1998), которая включает 3 степени нарушений:

I-я степень: А – нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке; Б – нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке.

II-я степень: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических изменений (сохранен конечный диастолический кровоток). III-я степень: критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) при сохраненном либо нарушенном маточно-плацентарном кровотоке.

В режиме серой шкалы оценивали состояние плаценты. Определяли толщину, размер, степень зрелости плаценты, структуру: расширение межворсинчатых пространств, наличие кальцинатов и инфарктов. Степень зрелости плаценты оценивали с помощью классификации, предложенной Р.А. Grannum и соавт. в 1979 году. Согласно данной классификации, выделяется четыре степени зрелости плаценты: 0, I, II, III. Степень зрелость определяется по эхографическим характеристикам хориальной пластинки, паренхимы плаценты и базального слоя.

При 0 степени хориальная пластинка прямая, ровная. Паренхима плаценты гомогенная, пониженной эхогенности. Базальный слой не идентифицируется.

При I степени зрелости хориальная пластинка волнистая с наличием линейных структур повышенной эхоплотности. В субхориальной зоне определяются участки повышенной и пониженной эхогенности с нечеткими контурами. В структуре паренхимы плаценты визуализируются включения повышенной эхогенности. Визуализируется базальный слой. Степень I характерна для сроков 30–32 недели.

II степень зрелости плаценты характеризуется углублениями на хориальной пластинке, которые переходят в перпендикулярные линейные уплотнения, не достигающие до базального слоя. Повышается плотность паренхимы плаценты, в ней определяются эхогенные включения в виде линий, точек и запятых. Вдоль базального слоя располагаются линейные эхогенные зоны. Степень II выявляется в срок 34–36 недель.

III степени зрелости плаценты соответствует наличие углублений в хориальной пластинке, переходящих в перпендикулярные линейные уплотнения, которые доходят до базального слоя. В паренхиме плаценты определяются округлые участки повышенной эхогенности, а также уплотнения (кальцинаты) неправильной формы, дающие акустическую тень. Наблюдается расширение межворсинчатого пространства. Степень III характерна для срока доношенной беременности (38–40 недель).

В 19–21 неделю проводили исследование плацентарных гемодинамических процессов, строения ворсинчатого дерева и состояния межворсинчатого пространства изучали с помощью методики высокоточной микрососудистая визуализация SMI (Superb Micro-Vascular Imaging). Вычислялись индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), среднюю систолическую скорость (МСС) и систоло -диастолическое отношение (СДО) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты. За центральную часть плаценты принимали место прикрепления пуповины.

Отдельно исследовалась пуповина. Ультразвуковая оценка пуповины включала в себя изучение места прикрепления пуповины к плаценте, место

прикрепления пуповины к передней брюшной стенке плода, количество сосудов пуповины (две артерии и одна вена), патологические изменения пуповины.

Оценка количества околоплодных вод осуществляли с помощью индекса амниотической жидкости (ИАЖ). Для определения ИАЖ полость матки необходимо разделить на 4 квадранта. Белая линия живота делит матку на две части перпендикулярно, линия на уровне пупка – параллельно. Далее измеряется вертикальный размер наибольшего кармана амниотической жидкости в каждом квадранте. Сумма четырех размеров составляет ИАЖ. Объёмом околоплодных вод в пределах нормы считается, если средних размер карманов в пределах 2–8 см. Маловодие – если величина свободных карманов менее 2 см, или многоводие – величина свободных карманов более 8 см, выраженное маловодие – при величине карманов околоплодных вод менее 1 см. индексом амниотической жидкости. Нормы индекса амниотической жидкости оценивались по таблице P.F. Chamberlain (1984), начиная с 16 недель гестации. Отклонения от нормы в большую или меньшую сторону будут свидетельствовать о наличии маловодия или многоводия.

2.3.1. Технология высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging)

Методика SMI является инновационной ультразвуковой программой аппарата Aplio™ 500 компании Canon Medical Systems.

В отличие от традиционного цветового доплеровского картирования, данный метод позволяет разделять сигналы, отраженные от потока, и артефакты движения ткани, сохраняя даже мельчайшие низкоскоростные компоненты на высококачественном уровне детализации и возможности определения анатомических структур. Данная методика позволяет фиксировать и устранять движение помех, что дает возможность получить ультразвуковое изображение высокого разрешения с отображением мельчайших сосудов и низкоскоростных кровотоков.

Методика исследования васкуляризации желтого тела на уровне микроциркуляции (Рис.1)

Определение зоны интереса в В-режиме. В зону интереса помещалось полностью желтое тело с тканью яичника. Далее выполнялись следующие шаги:

1. С помощью встроенной технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) оценивалась васкуляризация в зоне интереса
2. Вычислялись индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), а также максимальная систолическая скорость (МСС) и систоло-диастолическое отношение (СДО) в сосудах по периферии желтого тела

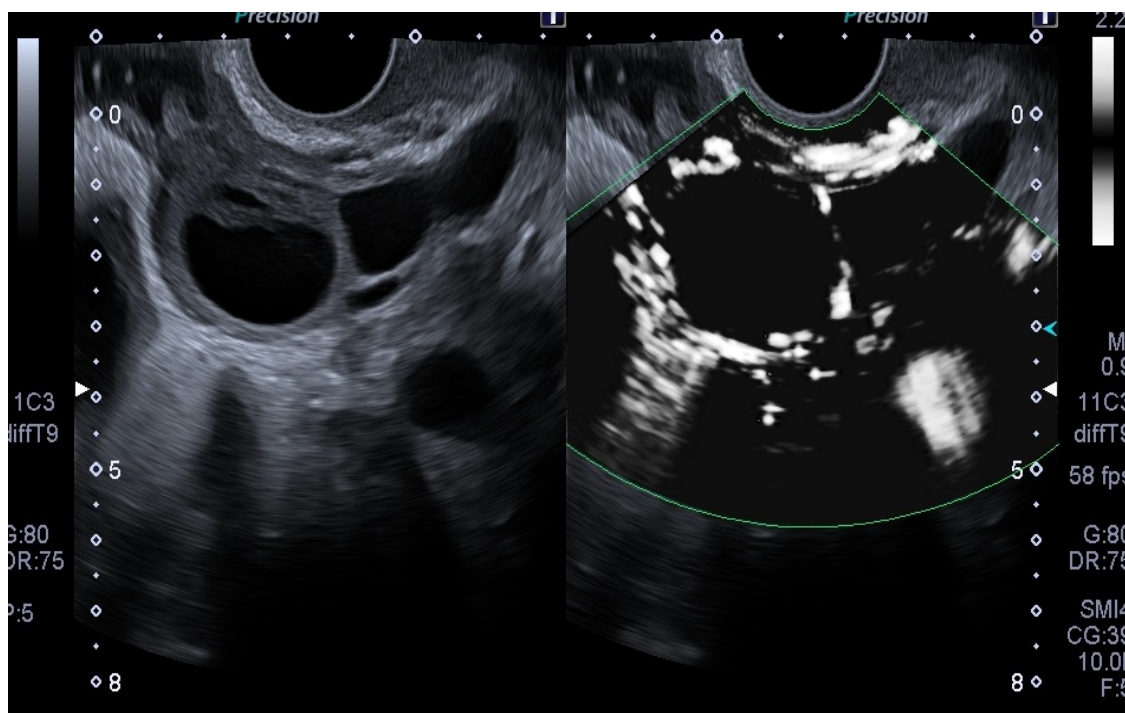


Рис.1. Васкуляризация желтого тела: по периферии желтого тела определяется сплошное сосудистое кольцо, гиперваскуляризация

Методика исследования плацентарных гемодинамических процессов (Рис.2)

Определение зоны интереса в В-режиме. Выполнялись следующие шаги:

1. С помощью встроенной технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) оценивалось состояние сосудистого дерева в зоне интереса

2. Вычислялись индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), а также максимальная систолическая скорость (МСС) и систоло-диастолическое отношение (СДО) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты. За центральную часть плаценты принимали место прикрепления пуповины. Данное исследование проводили в 19–21 неделю беременности.

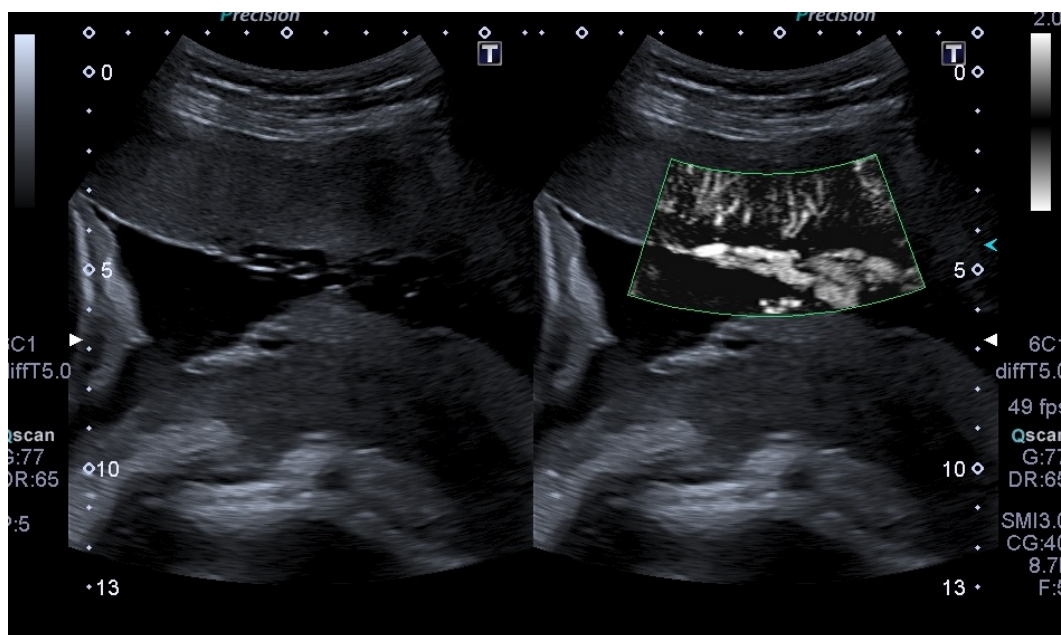


Рис.2. Исследование плацентарных гемодинамических процессов. В зоне интереса сосудистое дерево котиледона центральной части плаценты

2.3.2. Морфологическое исследование плацент

Исследование плацент проводилось по стандартной методике, предложенной А.П. Миловановым, которая заключается в макроскопической оценке макроматериала, вырезки материала и непосредственно гистологическом изучении. При макроскопическом изучении определяли массу и размер последа, цвет, наличие или отсутствие патологических включений (кальцинатов, кровоизлияний). Измеряли длину пуповины и особенности ее прикрепления. Кусочки, полученные при вырезке препараты (по 2 кусочка из краевой, парацентральной и центральной зон, а также срединная часть пуповины) заливали

в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, после чего приступали к гистологическому исследованию. При гистологическом исследовании оценивали степень зрелости плаценты, выраженность структурных изменений. По совокупности величин массы плода, плаценты, степени зрелости и незрелости ворсин, выраженности компенсаторных реакций и инволютивных изменений определяли степени плацентарной недостаточности. На I этапе гистологического исследования определяли степень зрелости плаценты (А.П. Милованов, 1999), 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; 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 своем составе 3-4 синцитиокапиллярных мембран; кальцификаты в составе базальной пластинки и септ. На III этапе определяли степень плацентарной недостаточности путем соотношения величин массы плода, плаценты, степени зрелости или незрелости ворсин, выраженности компенсаторных реакций и инволютивных изменений. При плацентарных нарушениях 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 (В.И. Кулаков и соавт., 2004).

2.4. Материалы и методы проспективного исследования

Для проведения проспективного исследования были отобраны 107 пациенток, которые были разделены на две группы: 3 группа – 58 пациенток и 4 группа – 49 пациенток.

- В 3 группу вошли пациентки с угрозой прерывания беременности и низким уровнем прогестерона, и патологическим характером гемодинамики желтого тела (58 случаев). Всем пациенткам данной группы после определения уровня прогестерона, хорионического гонадотропина, сосудистых факторов роста (PIGF, sFlt-1, VEGF) и изучения гемодинамических процессов желтого тела с помощью ультразвуковой технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) назначался микронизированный прогестерон в дозировке 300 мг в сутки вагинально в течение двух недель.

Через две недели от начала проводимой терапии проводился контроль содержания сосудистых факторов роста (PIGF, sFlt-1, VEGF) в сыворотке крови. А также проводилось контрольное ультразвуковое исследование для определения изменений характера гемодинамических процессов желтого тела. С помощью технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) оценивалась васкуляризация в зоне интереса и вычислялись индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), а также максимальная систолическая скорость (МСС) и систоло-диастолическое отношение (СДО) в сосудах по периферии желтого тела.

На следующем этапе исследования проводился корреляционный анализ.

Дальнейшее ведение беременности проводилось в соответствии с нормативными документами и общим дизайном исследования.

- 4 группу составили пациентки (49 случаев), которым проводилось ультразвуковое исследование плацентарных гемодинамических процессов в 19–21

неделю беременности с применением методики сверхточной микрососудистая визуализация SMI. По результатам исследования, компенсированный тип плацентарного кровотока определен у 43 пациентки (87,7%) данной группы и декомпенсированный тип – у 6 человек (12,3%) соответственно. Все пациентки с компенсированным типом плацентарного кровотока были определены в группу высокого риска по развитию ПЭ и ЗРП. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по данным осложнениям. Пациентки с декомпенсированным типом были определены в группу высокого риска по развитию ПР. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по ПР.

2.5. Методы статистической обработки полученных результатов

Для статистической обработки результатов исследования использовался программный пакет R 4.0.2.

Количественные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Качественные данные представлены в виде частоты и доли (%).

Количественные данные в группах проверялись на нормальное распределение с помощью W-теста Шапиро-Вилка. При подтверждении истинности использовался t-критерий Стьюдента, в противном случае непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение показателей между более чем двумя группами проводилось с помощью дисперсионного анализа (Anova). Качественные данные по группам сравнивались с помощью точного критерия Фишера.

Для оценки меры связи между парами количественных показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Критический уровень значимости для всех критериев и тестов был принят равным 5%, т.е. нулевую гипотезу отвергали при $p < 0.05$.

Для оценки предиктивной ценности количественных факторов применялся метод логистической регрессии с последовательным отбором значимых факторов. Качество регрессионных моделей оценивалось при помощи ROC-анализа (Receiver

Operating Characteristic analysis). Для каждого исхода беременности строилась соответствующая ROC-кривая, отражающая соотношение между долей верных предсказаний для пациентов с негативным исходом (чувствительность) и долей неверных предсказаний для пациентов с позитивным исходом (1-специфичность). Количественной интерпретацией ROC-кривой являлся показатель AUC (area under ROC-curve, площадь под ROC-кривой). Чем выше данный показатель, тем качественнее предсказание исхода беременности на основе набора факторов. При этом значение 0.5 демонстрирует непригодность факторов для прогноза. Для показателей AUC также рассчитывался 95% доверительный интервал.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты клинико-анамнестических и социальных данных

В соответствии с целью и задачами исследования, были обследованы 270 пациенток. Все пациентки были разделены на две группы.

1 группа (основная) – 159 пациентка, с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности. Диагноз «угрожающий выкидыш» устанавливался на основании клинико-инструментальных данных: жалоб на тянущие боли внизу живота и поясничной области, скудные кровянистые выделения из половых путей. По данным ультразвукового исследования определялся гипертонус миометрия, незначительная деформация плодного яйца (вследствие тонуса миометрия), отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы.

2 группа (сравнения) - 111 пациенток с физиологическим течением беременности. При ультразвуковом исследовании осложнений выявлено не было.

В исследование были включены пациентки в возрасте от 19 до 40 лет. Средний возраст пациенток основной группы составил 32.4 ± 5.6 года, в группе сравнения – 28 ± 5.6 года (Таблица 1).

Таблица 1

Средний возраст пациенток, включенных в исследование

Название параметра	Основная группа (n=159)	Группа сравнения (n=111)	p-value
Возраст	32.4 ± 5.6	28 ± 5.6	<0,001

Из представленных данных следует, что средний возраст пациенток, включенных в исследование, статистически значимо различался в группах сравнения.

Внутри групп все пациентки были разделены по возрасту. Большинство пациенток находились в возрасте 18–26 лет и 27–34 лет, доля которых составила 67%, что соответствует наиболее благоприятному репродуктивному возрасту. На возрастной интервал 35–40 лет (поздний репродуктивный возраст) пришлось 33%

от общего числа пациенток. Следует отметить, что в основной группе беременных старше 35 лет было в 3.8 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2

Возрастные параметры в исследуемых группах

Группы	n	Возраст, лет					
		18-26		27-35		36-44	
		n	%	n	%	n	%
1 группа (основная)	159	27	16,98	67	42,14	65	40,88
2 группа (сравнения)	111	49	44,14	45	40,54	17	15,32
Всего	270	76	28,15	112	41,48	82	30,37

Согласно антропометрическим данным, среди пациенток основной группы 17 человек (10,55%) имели дефицит массы тела, у 28 человек (17,39%) имелась избыточная масса тела. Ожирение 1 либо 2 степени имели 22 пациентки (13,66%) основной группы. Ожирения 3 и 4 степени у пациенток данной группы не наблюдалось. В группе сравнения пациентки с избыточной массой тела составили 8,45% – это 6 человек. Дефицита массы тела, а также ожирения любой степени не наблюдалось ни у одной исследуемой.

Средний возраст менархе у пациенток обеих групп составил $13,3 \pm 1,5$ лет. В первой группе данный возраст был отмечен у 118 пациенток (73,29%), во второй (группе сравнения) у 59 пациенток (83,09%), что достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Однако, более поздний возраст начала менструаций (15–16 лет) отмечался чаще у пациенток основной группы – 23 (14,28%), чем в группе сравнения – 4 (5,63%). Продолжительность менструального цикла у большинства пациенток обеих групп находилась в пределах нормы (21–35 дней): 153 (95,03%) пациентки в основной группе и 67 (94,36%) в группе сравнения, что достоверно не отличалось

($p>0,05$). Длительность менструаций значимо не отличалась и составила $5,1\pm 1,0$ и $4,9\pm 1,2$ дней. У большинства пациенток менструации носили умеренный характер: у 139 (86,33%) пациенток основной группы и у 62 (87,32%) в группе сравнения. Скудные выделения отмечались у 7 (4,34%) пациенток основной группы и у 2 (2,81%) в группе контроля. Обильные выделения были у 15 (9,31%) пациенток основной группы и у 7 (9,85%) в группе сравнения. Статистически значимых различий по вышеописанным параметрам в сравниваемых группах не установлено. Дисменорей страдали 63 пациентки (39,13%) в основной группе, и 3 пациентки (4,22%) в группе сравнения. Дисменорея – патологическое состояние, в патогенезе которого, основным процессом является повышение простагландинов. Угроза прерывания беременности также сопровождается повышением содержания простагландинов E2 и E2 α в сыворотке крови. На фоне дефицита прогестерона гиперсекреция простагландинов может спровоцировать самопроизвольный выкидыш.

Средний возраст начала половой жизни в основной группе составил $17,32\pm 0,27$ лет, в группе сравнения $17,56\pm 0,74$, что не имело между собой статистически значимых различий ($p=0,05$).

Различные методы контрацепции применяли все пациентки, включенные в исследование. Из них барьерный метод использовали 126 пациенток (78,26%) в основной группе и 49 (69,01%) в группе сравнения. Комбинированные оральные контрацептивы применяли 10 пациенток (6,21%) в основной группе и 16 пациенток (22,53%) в группе сравнения. Coitus interruptus применяли 25 пациенток (15,52%) в основной группе и 6 пациенток (8,45%) в группе сравнения. Данные методы контрацепции использовались пациентками не регулярно. Внутриматочную контрацепцию не использовала ни одна пациентка.

При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что в основной группе среди включенных в исследование пациенток было 54 (33%) первобеременных и 107(67%) повторнобеременных, а в группе сравнения 22 (31%) первобеременных и 49 (69%) повторнобеременных. Роды в срок через естественные родовые пути в анамнезе имели 72(45%) пациентки в основной группе и 33 (47%) пациенток в

группе сравнения. Преждевременные роды в анамнезе отмечали 9(6%) пациенток в основной группе и 3 (4%) в группе сравнения. Медицинский аборт на ранних сроках беременности имели 12 (8%) в основной группе и 3 (4%) в группе сравнения. Самопроизвольное прерывание беременности имели в анамнезе 29 (18%) пациенток основной группы и 11 (16%) в группе сравнения. Анализ репродуктивного анамнеза не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах ($p=0,05$).

В основной группе 115 человек (71,42%) имели высшее или незаконченное высшее образование. Средне-специальное образование имели 38 пациенток (23,60%), а только среднее образование имели 8 пациенток 4,96%. В группе сравнения высшее образование и незаконченное высшее имели 48 пациенток (67,6%), средне-специальное 23 пациентки (32,39%). Пациенток, имеющих только среднее образование в группе сравнения, не было.

Анализ социального положения исследуемых выявил, что наибольшая часть приходилась на долю работающих 78,56% в основной группе и 75,87% в группе сравнения, что достоверно между собой не различалось ($p>0,05$).

При анализе семейного статуса выявлено, что пациентки в группе сравнения чаще состояли в браке – 58 пациенток (81,69%), чем пациентки основной группы - 101 пациентка (62,73%). Данный факт, может свидетельствовать об отсутствии стабильности в личной жизни, что может влиять на психоэмоциональный фон и повышать уровень тревожности. Отсутствие постоянного полового партнера повышает риск развития воспалительных заболеваний репродуктивных органов. Данные факторы значительно увеличивают риск развития угрозы прерывания беременности.

Вредные привычки в виде курения отметили 9 пациенток из основной группы, что составило 5,59%. Алкоголизм и наркоманию все пациентки отрицали. В группе сравнения вредные привычки не отмечены ни у одной пациентки.

Из соматического анамнеза следует, что структура заболеваемости у пациенток обеих групп была схожей. Все обследованные пациентки (100%) перенесли детские инфекции, острые респираторные вирусные заболевания.

Отсутствие тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологии у беременных являлось одним из критериев включения в исследования. Однако, часть пациенток в анамнезе имела хронические экстрагенитальные заболевания, которые находились в стадии ремиссии на момент проведения обследования (Таблица 3).

В основной группе общее число исследуемых с экстрагенитальными заболеваниями составило 54 человека. Из них 15 (9,31%) с патологией дыхательной системы. Чаще всего пациентки имели в анамнезе такие заболевания как хронический бронхит, хронический тонзиллит, одна пациентка перенесла пневмонию. С патологией сердечно-сосудистой системы 3 (1,86%) пациентки, С заболеваниями желудочно-кишечного тракта 6 (4,96%) пациенток, чаще всего это был хронический гастрит. Заболевания эндокринной системы имели 21(13,04%) пациентка, мочевыделительной 4 (2,48%) и 3 (1,86) отмечали в анамнезе заболевания нервной системы.

В группе сравнения патологию дыхательной системы в анамнезе имели 7 (9,85%) пациенток, желудочно-кишечного тракта 4 (5,63%), мочевыделительной системы 2 (2,81%), эндокринной системы 5 (7,04%), сердечно-сосудистой системы 1 (1,40%), пациенток с заболеваниями нервной системы в анамнезе в данной группе не было. Всего в группе сравнения 19 человек имели хронические экстрагенитальные заболевания, что составило 26,76% от общего числа.

Структура заболеваемости у пациенток обеих групп была схожей, за исключением патологий эндокринной системы, которые достоверно чаще отмечались у пациенток основной группы.

Также в анамнезе исследуемых пациенток в обеих группах было выявлено 42 оперативных вмешательства. Чаще всего пациентки перенесли аппендэктомию: 25 (15,52%) пациенток из основной группы и 8 (11,26%) из группы сравнения. Холецистэктомию перенесли 5 (3,10%) пациенток из основной группы. В группе сравнения холецистэктомию встречалась у 1(1,40%) пациентки.

В группе сравнения 2 (2,81%) пациентки перенесли цистэктомию по поводу зрелой тератомы яичника. В группе сравнения 1(1,40%) пациентка перенесла операцию по поводу перелома обеих берцовых костей правой ноги

Экстрагенитальная патология в исследуемых группах

Система органов	1 группа (основная) N=159		2 группа (сравнения) N=111	
	n	%	n	%
Дыхательная	15	9,31	7	9,85
Сердечно-сосудистая	3	1,86	1	1,40
Пищеварительная	8	4,96	4	5,63
Мочевыделительная	4	2,48	2	2,81
Эндокринная	21	13,04*	5	7,04
Нервная	3	1,86	-	-
Всего	54	33,54%	19	26,76

Примечание: *-р <0,05 при сравнении между группами

Анализ гинекологических заболеваний в исследуемых группах выявил наличие ряда патологий в анамнезе. Наиболее часто у пациенток встречались эктопия шейки матки – 79 (49,06%) в основной группе и 31 (43,66%) в группе сравнения, хронический цервицит – 68 (42,23%) в основной группе и 23 (32,39%) в группе сравнения, вульвовагинальный кандидоз – 64(39,75%) в основной группе и 17 (23,94%) в группе сравнения, соответственно. Миома матки малых размеров была диагностирована у 11 (6,83%) пациенток основной группы и у 4 (5,63%) в группе сравнения (Таблица 4).

Таблица 4

Гинекологическая патология в исследуемых группах

Гинекологическая патология	1 группа (основная) N=159		2 группа (сравнения) N=111	
	n	%	n	%
Эктопия шейки матки	79	49,06	31	43,66
Вульвовагинальный кандидоз	64	39,75	17	23,94
Хронический цервицит	68	42,23	23	32,39
Миома матки	11	6,83	4	5,63
Патология эндометрия	6	3,7	-	-
Зрелая тератома	-	-	2	2,81

Урогенитальные инфекции в анамнезе имели место у 85 (53,12%) пациенток основной группы и 31 (43,66%) пациенток группы сравнения. Наибольшую долю инфекций в обеих группах составили вирус простого герпеса и, вирус папилломы человека и микоплазма гениталиум (Таблица 5).

Таблица 5

Урогенитальные инфекции в исследуемых группах

Урогенитальные инфекции	1 группа (основная) N=159		2 группа (сравнения) N=111	
	n	%	n	%
Вирус папилломы человека	59	36,64	18	25,35
Вирус простого герпеса	22	13,66	10	14,08
Микоплазма гениталиум	16	9,93	7	9,85
Хламидия трахоматис	2	1,24	-	-
Сифилис	-	-	1	1,40

Гинекологические операции перенесли всего 8 пациенток, из которых у 6 (3,7%) пациенток из основной группы было раздельное диагностическое выскабливание по поводу полипа эндометрия. В группе сравнения 2 (2,81%) пациентки перенесли цистэктомия по поводу зрелой тератомы яичника.

В исследовании принимали участие пациентки со сроком гестации 7–8 недель. При поступлении в стационар больше половины пациенток предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота и поясничной области – 109 пациенток, что составило 67,70% от общего числа. Скудные кровянистые выделения из половых путей отмечали 52 (32,29%) пациенток. У 48 (29,81%) пациенток отмечалось сочетание болей и кровянистых выделений.

Токсикоз первой половины беременности встречался у 24 пациенток (14,90%) пациенток основной группы. В группе сравнения у 8 (11,26%). Между группами достоверных различий не выявлено ($p>0,05$). Пациентки предъявляли жалобы на тошноту и рвоту до 5 раз в сутки, что по классификации относится к токсикозу легкой степени (рвота беременных).

3.2. Данные общих клинико-лабораторных методов исследования

При оценке лабораторных данных учитывались показатели клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи. Все показатели общего анализа крови у пациенток исследуемых групп находились в допустимых нормативных пределах в обеих группах. Статистически значимых различий в сравниваемых группах обнаружено не было (Таблица 6).

Анемия беременных легкой и средней степени тяжести диагностирована у 67 (93,1%) женщин I клинической группы и у 40 (83,3%) женщин II группы, однако достоверных различий между группами не выявлено ($p>0,05$). Всем пациенткам с анемией была проведена антианемическая терапия препаратами железа (железа (II) сульфат безводный в количестве 320мг + также 60 мг аскорбиновой кислоты в дозе 1 табл. х 2 раза/сутки в течение 1 месяца), после проведенного лечения анемия легкой степени сохранилась только у 18 (15%) женщин, а анемии средней степени

не отмечена. В то же время отмечено умеренная тенденция к снижению уровня эритроцитов в III триместре беременности.

Таблица 6

Показатели общего анализа крови в 5–6 недель беременности

Показатель (ед.измерения)	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа, (n=65)		
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,23 $\pm$ 0,7	4,25 $\pm$ 0,52	4,4 $\pm$ 0,46	<0,001
Лейкоциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	6,41 $\pm$ 1,1	6,89 $\pm$ 1,2	6,36 $\pm$ 1,0	<0,001
Гемоглобин (г/л)	114 $\pm$ 6,8	113 $\pm$ 8,1	120 $\pm$ 5,3	<0,001
Тромбоциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	228 $\pm$ 2,1	227 $\pm$ 2,8	224 $\pm$ 2,7	<0,001
Палочкоядерные клетки (%)	1,0 $\pm$ 0,05	1,1 $\pm$ 0,04	1,2 $\pm$ 0,08	<0,001
Сегментоядерные клетки (%)	59,5 $\pm$ 3,1	57,2 $\pm$ 3,8	58,8 $\pm$ 3,6	<0,001
Эозинофилы (%)	1,6 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,6	<0,001
Базофилы (%)	0,9 $\pm$ 0,07	0,8 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,05	<0,001
Лимфоциты (%)	30,4 $\pm$ 5,9	32,4 $\pm$ 7,1	30,9 $\pm$ 4,8	<0,001
Моноциты (%)	6,1 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 0,8	6,0 $\pm$ 0,3	<0,001

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$)

Статистически значимых изменений показателей уровня глюкозы, АСТ и АЛТ плазмы крови на протяжении всей беременности в группах сравнения не выявлено ($p>0,05$). Значимых изменений уровня общего и непрямого билирубина на протяжении всей беременности не отмечено.

При оценке прогностических критериев оценки риска развития преэклампсии было отмечено изменение уровней белка плазмы крови, уровня креатинина и мочевины в I клинической группе. Статистически значимых изменений не отмечено.

В ходе проведения сравнительной характеристики коагулограмм пациенток исследуемых групп, статистически значимое увеличение показателей свёртывающей системы крови было отмечено у пациенток обеих подгрупп основной группы (Таблица 7).

Таблица 7

Показатели коагулограммы в 5-6 недель беременности

Показатель (ед.измерения)	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1a подгруппа (n=94)	1б подгруппа, (n=65)		
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сек.	3,64±0,2	3,55±0,52	3,2±0,46	<0,001
Протромбиновое время, сек	75,4±1,3	76,1±0,4	68,8±2,1	<0,001
Протромбиновый индекс по Квику, %	92,1±4,8	91,1±2,5	88,2±4,3	<0,001
Фибриноген, г/л	4,27±1,2	3,96±2,8	3,35±2,7	<0,001

3.3. Определение прогестерона, хорионического гонадотропина и сосудистых факторов в исследуемых группах в 5–6 недель беременности

При включении в исследование уровень прогестерона определялся всем пациенткам обеих групп. Исследование проводили натощак. Учитывая особенности метаболизма прогестерона, и относительно короткий период полураспада - 5 минут, уровень данного гормона определяли дважды (через день). На первом этапе исследования основная группа была разделена на две подгруппы следующим образом: нами был рассчитан средний уровень прогестерона, равный 24,1 нмоль/л. Таким образом, пациентки, у которых уровень прогестерона оказался ниже среднего, составили 1а подгруппу – 94 человека (59,1%). Уровень прогестерона $21,9 \pm 1,7$ нмоль/л. Пациентки с уровнем прогестерона выше 24,1 нмоль/л составили 1б подгруппу – 65 человек (40,9%). Показатели прогестерона в данной группе в среднем составили $27,3 \pm 1,7$ нмоль/л. Средние показатели прогестерона в группе сравнения - $26,8 \pm 3,4$ нмоль/л. (Таблица 8).

При сравнении показателей уровня прогестерона 1а подгруппы и 1б подгруппы основной группы выявлено статистически значимое снижение данного гормона в 1а подгруппе. При сравнении показателей уровней прогестерона 1а подгруппы с группой сравнения также выявлено статистическое отличие.

При исследовании ХГЧ в сроки гестации 5–6 недель отмечалась достоверно высокая концентрация во 2 группе в сравнении с 1 группой. В 1а подгруппе основной группы уровень ХГЧ составил - $32631,4 \pm 8654,7$ мЕД/мл в 1б подгруппе - $31879,9 \pm 6821,6$ мЕД/мл, что не имеет статистической разницы. В группе сравнения показатели ХГЧ значительно выше по сравнению с 1а подгруппой и 1б подгруппой основной группы, и в среднем составил - $75246,5 \pm 13378,3$ мЕД/мл. Из полученных данных можно предположить, что снижение уровня ХГЧ в обеих подгруппах основной группы связано с низким уровнем прогестерона, а также патологией инвазии и развития трофобласта, что является наиболее вероятной причиной возникновения угрозы прерывания беременности у данных пациенток (Таблица 8).

Анализ уровней сосудистых факторов роста (PIGF, VEGF, sFlt-1) в 5–6 недель беременности показал, что в группе сравнения показатель PIGF с средним

составил $10,8 \pm 1,6$ пг/мл, что статистически отличается и значительно выше, чем в обеих подгруппах основной группы: в 1а подгруппе данный показатель составил $7,5 \pm 1,3$ пг/мл, в 1б подгруппе $7,2 \pm 1,1$ пг/мл. Уровень VEGF статистически значимо отличался и был повышен в обеих подгруппах основной группы. В 1а подгруппе его уровень составил $205 \pm 30,9$ пг/мл, в 1б подгруппе $213,4 \pm 26$ пг/мл соответственно. В группе сравнения его уровень составил $115,9 \pm 16,3$ пг/мл. Статистически значимых отличий в показателях уровня sFlt-1 среди исследуемых групп выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 8

***Определение прогестерона, хорионического гонадотропина и
сосудистых факторов в исследуемых группах в 5–6 недель беременности***

Параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)		
Прогестерон, нмоль/л	$21,9 \pm 1,7$	$27,3 \pm 1,7$	$26,8 \pm 3,4$	$<0,001$ $0,965$
ХГЧ, мЕД/мл	$32631,4 \pm 8654,7$	$31879,9 \pm 6821,6$	$75246,5 \pm 13378,3$	$<0,001$
PIGF, пг/мл	$7,5 \pm 1,3$	$7,2 \pm 1,1$	$10,8 \pm 1,6$	$<0,001$
VEGF, пг/мл	$205 \pm 30,9$	$213,4 \pm 26$	$115,9 \pm 16,3$	$<0,001$
sFlt-1, пг/мл	$852,8 \pm 201,2$	$857,9 \pm 202,9$	$887,3 \pm 177,8$	$0,35$ $0,219$

Процесс образования новых сосудов является необходимым для длительной адаптации тканей в патологических условиях, каким может являться угроза прерывания беременности. При этом происходит компенсаторное поступление факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между низким уровнем прогестерона и низким уровнем PIGF в 1а подгруппе основной группы, а также между низким уровнем прогестерона и повышением VEGF в этой же группе. В то же время нами не было выявлено взаимосвязи между нормальным уровнем прогестерона и низким уровнем PIGF в 1б подгруппе основной группы и

нормальным уровнем прогестерона, и повышением VEGF в этой же группе. В группе сравнения корреляционный анализ не выявил взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышенным уровнем PIGF, а также между нормальным уровнем прогестерона и снижением VEGF (Таблица 9).

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа прогестерона с сосудистыми факторами роста (PIGF, VEGF)

	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)	
PIGF	r = 0,103	r = -0,084	r = 0,09
VEGF	r = 0,032	r = -0,287	r = 0,054

Отсутствие какой-либо корреляционной взаимосвязи между уровнем прогестерона и сосудистыми факторами роста в 1б подгруппе может свидетельствовать о наличии иных патогенетических механизмов, обуславливающих развитие состояния угрожающего прерывания беременности у пациенток данной группы, не связанных с дефицитом прогестерона на ранних сроках.

3.4. Результаты комплексного ультразвукового исследования в 5–6 недель беременности

Всем пациенткам при поступлении было выполнено комплексное ультразвуковое исследование для подтверждения факта одноплодной развивающейся маточной беременности, а также соответствия срока беременности критериям включения. У всех пациенток (100%) регистрировалось сердцебиение эмбриона. Частота сердечных сокращений регистрировалась в интервале 145–170 ударов в минуту (Рисунок 3).

Показатели КТР и среднего диаметра плодного яйца не имели статистических различий. Средний показатель КТР в основной группе составил 23, в группе

сравнения -56. Данные показатели у пациенток обеих групп, а также в подгруппах основной группы соответствовали нормам для данного срока (Таблица 10)

Таблица 10

Ультразвуковые показатели КТР, средний диаметр плодного яйца, желточного мешка в 5–6 недель беременности

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа, (n=65)		
КТР мм ср (ст. откл.)	5,6±1,36	5,7±1,83	5,8±1,8	<0,001
Средний диаметр пл.яйца, мм ср (ст. откл.)	7,5±0,02	7,8±0,03	8,1±0,03	<0,001
Желточный мешок, мм ср (ст. откл.)	3,6±0,5	4,1±1,7	4,4±1,6	<0,001



Рис.3. В-режим. В полости матки визуализируется плодное яйцо с эмбрионом и желточным мешком.

Желточный мешок визуализировался у всех, включенных в исследование пациенток -232 (100%). Располагался в непосредственной близости от эмбриона. При этом у 103 (63,97%) пациенток основной группы желточный мешок визуализировался в виде кольцевидной структуры с четким гиперэхогенным контуром и анэхогенным содержимым пониженной эхогенности. У 58 (36,02%) отмечалась повышенная эхогенность структуры желточного мешка. Диаметр желточного мешка соответствовал диапазону 1,8–5,0 мм, в среднем составил $4,6 \pm 1,3$ мм. В группе сравнения у всех пациенток диаметр желточного мешка соответствовал пределам нормы для данного срока.

В основной группе у 86 (53,41%) был отмечен локальный гипертонус миометрия. Диаметр плодного яйца в обеих группах соответствовал диапазону 22–34 мм, в среднем составил $30,2 \pm 1,1$ мм. Длина шейки матки в обеих группах находилась в диапазоне 32–44 мм, в среднем составил $37,3 \pm 2,1$ мм. На момент данного исследования внутренний зев у пациенток обеих групп был закрыт, цервикальный канал сомкнут.

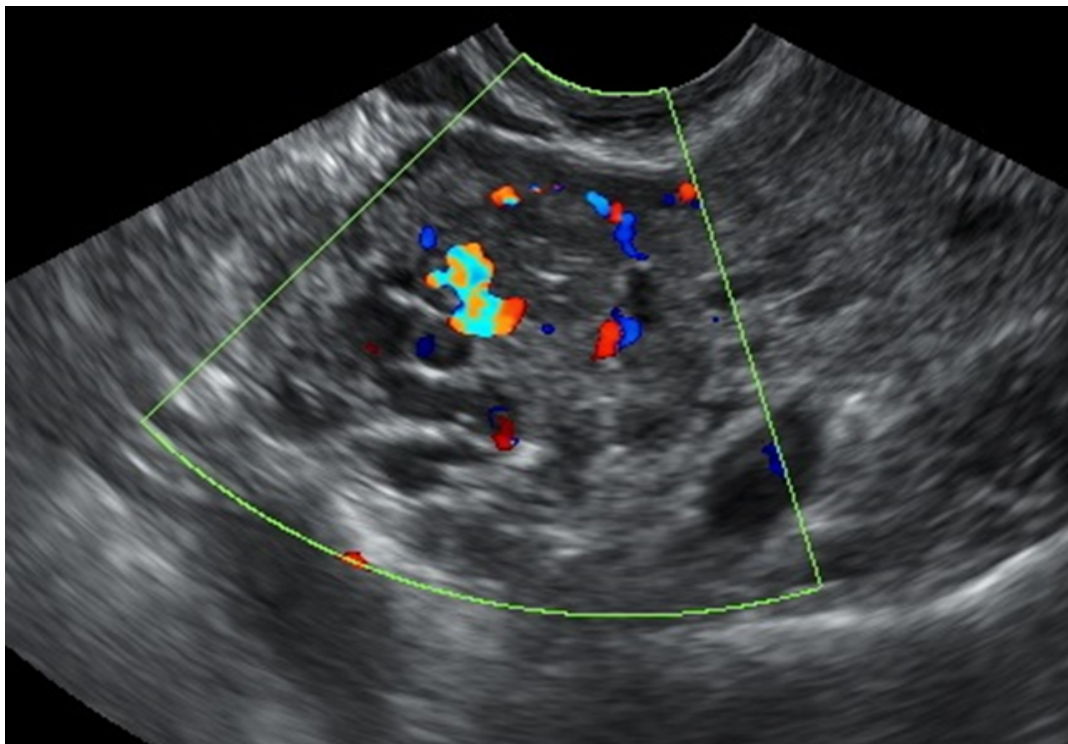


Рис.4. Допплерометрия. Ультразвуковое исследование желтого тела.

Желтое тело в яичнике визуализировалось у всех пациенток, включенных в исследование. Частота локализации в правом и левом яичнике не отличалась среди пациенток обеих групп. В ходе исследования желтого тела оценивались следующие параметры: диаметр, эхографическую структуру желтого тела. С помощью методики высокоточной микрососудистая визуализация SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) определяли интенсивность сосудистой сети по периферии желтого тела и внутри него. С помощью доплерометрических методик (Рисунок 4), посредством вычисления ИР, ПИ, МСС и СДО оценивали характер кровотока в сосудах по периферии желтого тела (Таблица 11).

Установлено, что среди пациенток 1а подгруппы основной группы у 42 (44,7%) беременных желтое тело определялось в виде неоднородной структуры с гипер- и гипоехогенными включениями, у 27 (28,7%) - имело гипоехогенную структуру, а у 25 (26,6%) – было представлено образованием смешанной эхоструктуры с преобладанием анэхогенного компонента. Средний диаметр желтого тела у пациенток данной группы составил $19,4 \pm 1,36$. В 1б подгруппе у 27 (41,5%) беременных желтое тело определялось в виде неоднородной структуры с гипер- и гипоехогенными включениями, у 17 (27,4%) – имело гипоехогенную структуру, а у 13 (23,6%) – было представлено образованием смешанной эхоструктуры с преобладанием анэхогенного компонента. Средний диаметр желтого тела составил $20,77 \pm 1,83$. В обеих подгруппах основной группы наблюдалось повышение ИР и ПИ, и снижение МСС в сосудах по периферии желтого тела. При проведении ультразвукового сканирования в режиме SMI среди пациенток 1а подгруппы в большинстве случаев - 88 (93,6%) - сосудистое кольцо по периферии желтого тела было прерывистым: преобладали аваскулярные участки, с визуализацией единичных локусов кровотока, при этом только в 6 (6,4%) случаях наблюдалось сплошное сосудистое кольцо (Рисунок 5). В 1б подгруппе у 22 (33,8%) пациенток желтое тело определялось в виде деформированного округлого образования с преобладающими аваскулярными участками кровотока по периферии, у 43 (66,2%) пациенток определялись единичные локусы кровотока и бедная сосудистая сеть по периферии (Рисунок 6).

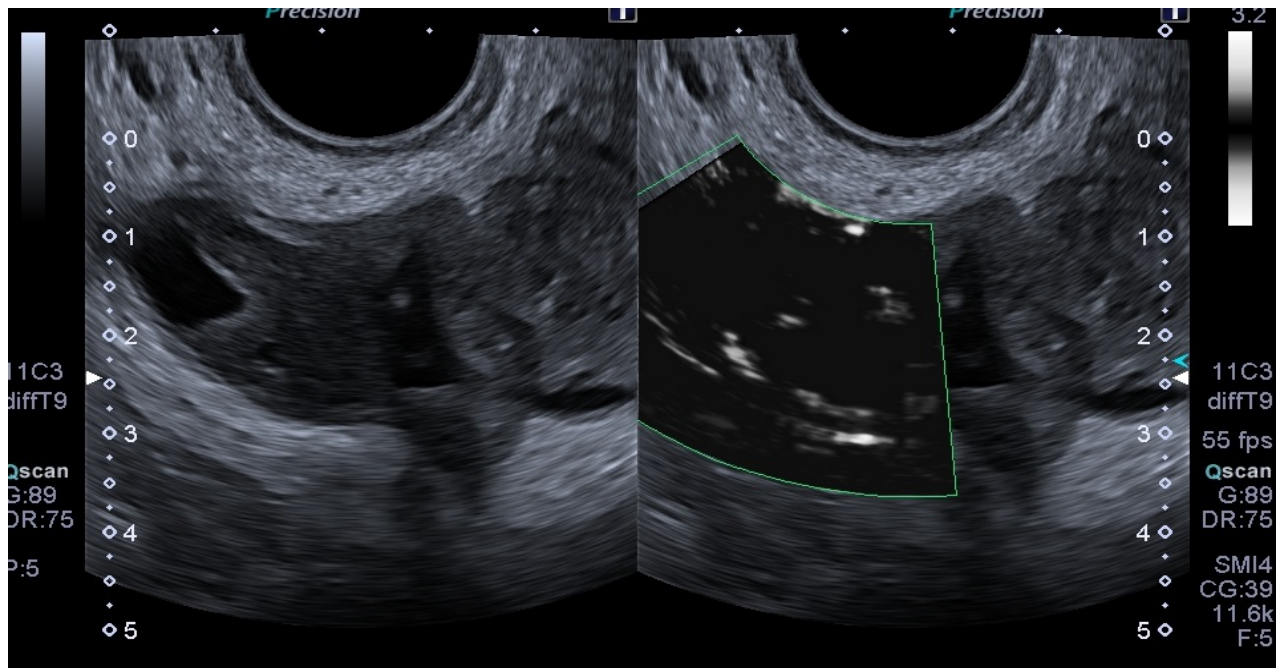


Рис.5. Режим SMI. Патологическая васкуляризация желтого тела: прерывистое сосудистое кольцо по периферии желтого тела с преобладанием аваскулярных участков, визуализируются единичные локусы кровотока

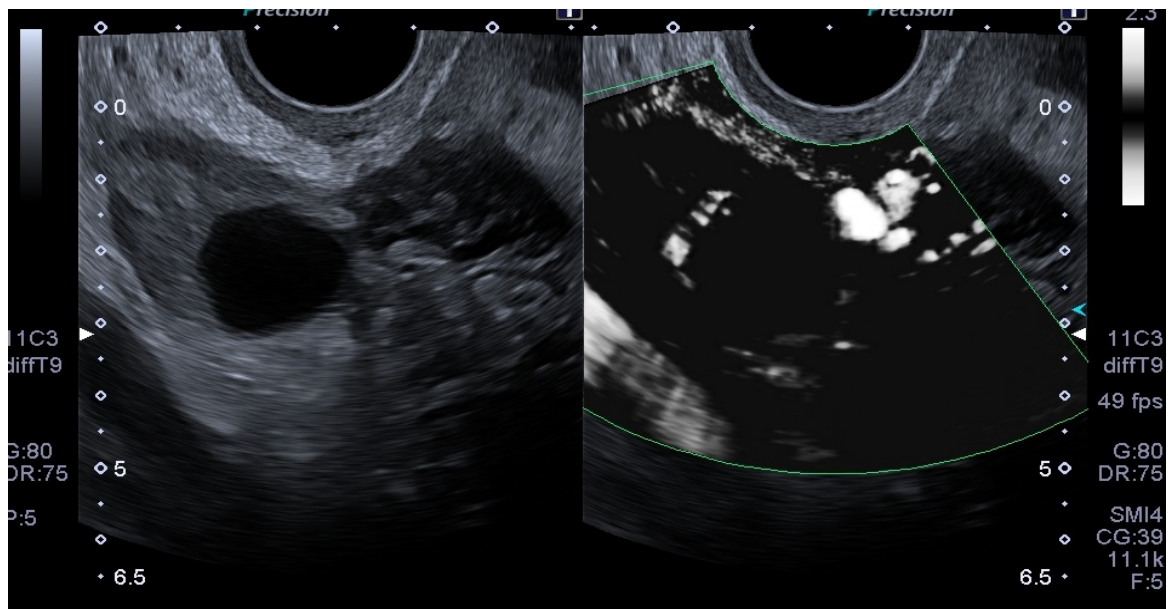


Рис.6. Режим SMI. Патологическая васкуляризация желтого тела: единичные локусы кровотока и бедная сосудистая сеть по периферии

При ультразвуковом исследовании в группе сравнения у всех пациенток визуализировалось желтое тело с гиперэхогенными стенками. У 63 (56,8%) пациенток была выявлена неоднородная эхоструктура желтого тела с участками различной эхогенности, у 47 (42,3%) - с гипоехогенной структурой. Средний диаметр желтого тела у пациенток данной группы составил $22,64 \pm 1,8$. Индекс резистентности в сосудах желтого тела составил $0,43 \pm 0,01$, что свидетельствует о достаточном уровне кровоснабжения и активном гормональном влиянии. При изучении кровотока в режиме сверхточной микрососудистой визуализации (SMI) у 100 (90,1%) пациенток выявлена картина активной сосудистой сети по периферии желтого тела и на уровне микроциркуляции – сплошное сосудистое кольцо. Кровоток в сосудах желтого тела представлен сплошным сосудистым кольцом по периферии, а также непосредственно в структуре железы, и характеризуется низкими показателями индексов сосудистого сопротивления и высокой максимально систолической скоростью, что является признаком активного ангиогенеза (Рисунок 7 а,б). Учитывая тот факт, что процесс образования новых сосудов в структуре желтого тела поддерживает секрецию прогестерона и обеспечивает его дальнейшее распространение к органам-мишеням, данные характеристики свидетельствуют о его функциональной активности

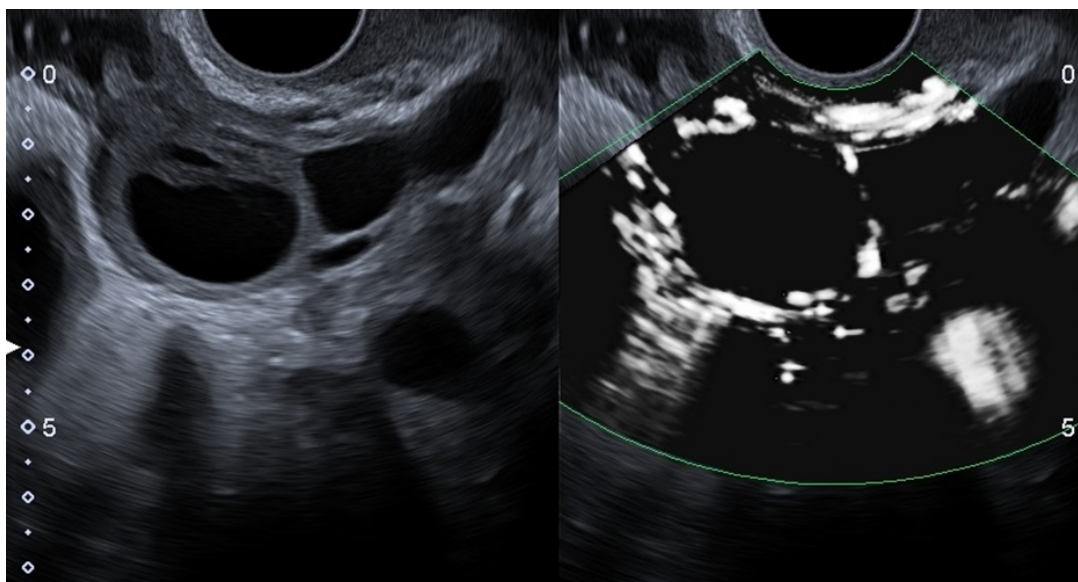


Рис. 7а. Режим SMI. Нормальная васкуляризация желтого тела: активная сосудистая сеть по периферии желтого тела и на уровне микроциркуляции – сплошное сосудистое кольцо.

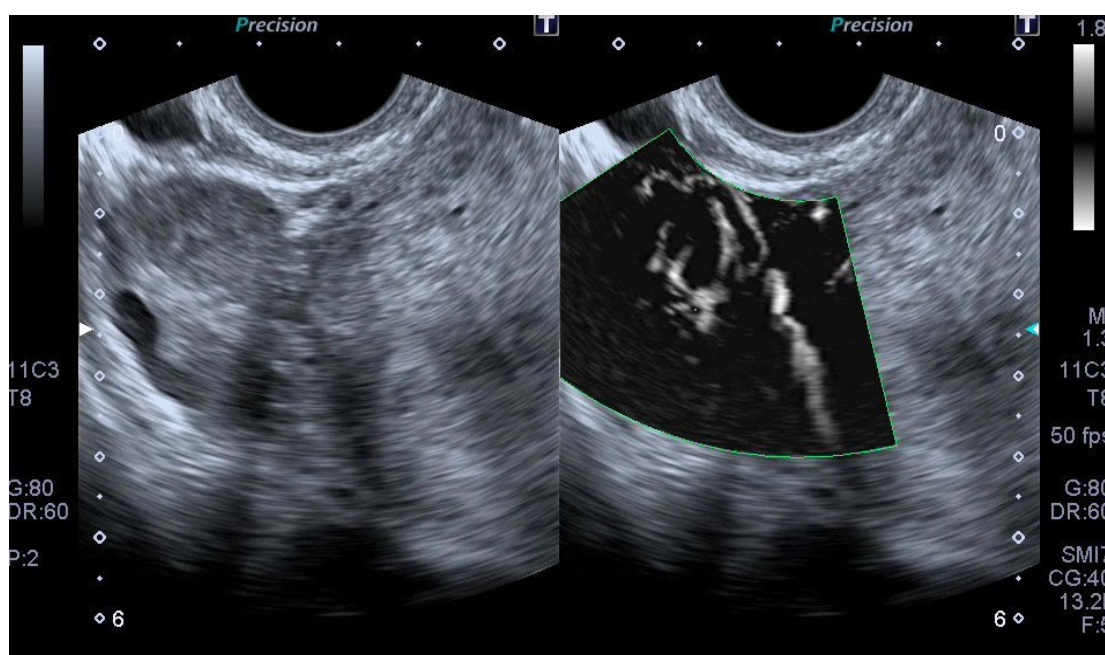


Рис. 7б. Режим SMI. Нормальная васкуляризация желтого тела: активная сосудистая сеть по периферии желтого тела и на уровне микроциркуляции – сплошное сосудистое кольцо с визуализацией сосудов в строме железы

Таблица 11

Ультразвуковые параметры желтого тела в исследуемых группах

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1a подгруппа (n=94)	1б подгруппа, (n=65)		
Диаметр желтого тела, мм	19,4±1,36	20,77±1,83	22,64±1,8	<0,001
ИР	0,523±0,02	0,501±0,03	0,466±0,03	<0,001
ПИ	1,921±0,089	1,966±0,103	2,064±0,08	<0,001
МСС	19,355±1,676	20,766±2,288	22,886±1,87	<0,001
Сосудистое кольцо				
Сплошное, кол-во (%)	6 (6,4%)	22 (33,8%)	100 (90,1%)	<0,001
Прерывистое, кол-во (%)	88 (93,6%)	43 (66,2%)	11 (9,1%)	

В группе с физиологическим течением беременности корреляционный анализ демонстрирует слабую взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышенным уровнем PIGF, а также между нормальным уровнем прогестерона и снижением VEGF. Также была выявлена слабая взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышением показателей ИР и ПИ, и снижением МСС (Таблица 12).

Таблица 12

Результаты корреляционного анализа максимальной систолической скорости с сосудистыми факторами роста (PIGF, VEGF) и прогестероном

Корреляция МСС с параметрами	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)	
Прогестерон	-0.09	0.141	-0.085
PIGF	-0.201	-0.109	-0.16
VEGF	0.098	-0.378	0.044

Далее мы оценили прогностическую способность эхографических параметров желтого тела (индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела) предсказывать развитие угрозы прерывания беременности. Эффективность данного метода оценивалась площадью под ROC-кривой, которая составила 88%, что соответствует высокому качеству прогноза (Рисунок 8).

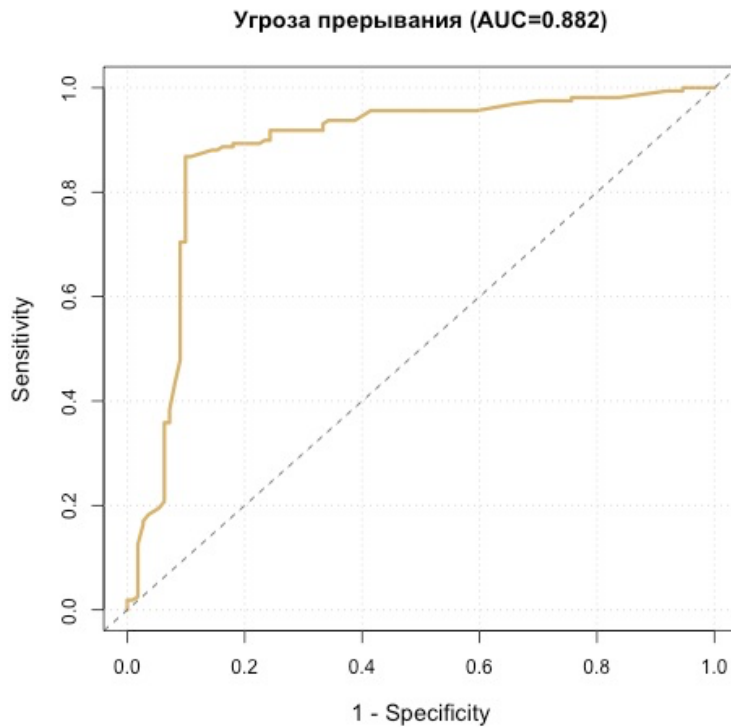


Рис. 8. Прогностическая способность эхографических параметров желтого тела (площадь под ROC-кривой, AUC) предсказывать угрозу прерывания беременности

Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования желтого тела с определением индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела) составили 100% и 97,5% соответственно. AUC составила 0,987.

3.5. Комплексное ультразвуковое исследование в 19–21 неделю беременности

В ходе ультразвукового исследования в 19–21 неделю беременности, при использовании В-режима были проанализированы следующие показатели: толщина плаценты, количество околоплодных вод с вычислением индекса амниотической жидкости, а также расположение плаценты по отношению к внутреннему зеву. Анализ данных параметров выявил увеличение толщины плаценты в обеих подгруппах основной группы. Данная разница не является статистически значимой, но четко прослеживается тенденция к увеличению

толщины плаценты среди пациенток с угрозой прерывания беременности. Остальные показатели не имели статистических отличий между исследуемыми группами (Таблица 13).

Таблица 13

Ультразвуковое исследование плаценты в 19–21 недели беременности

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1a подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)		
Толщина плаценты, мм	22,14±1,6	21,56±1,6	20,77±1,142	0,03
Количество вод, ИАЖ, см	14,7±1,3	14,1±1,4	15,2±1,042	0,144
Расстояние от края плаценты до внутреннего зева, мм	6,1±0,054	6,2±0,063	6,2±0,026	0,01

Путем ультразвукового доплерометрического исследования определен ИР и ПИ в правой и левой маточных артериях, артерии пуповины. Статистически значимых различий между полученными данными в исследуемых группах выявлено не было. Исследуемые параметры маточно-плацентарного комплекса находились в пределах нормальных значений (Таблица 14).

Допплерометрия в 19–21 недели беременности

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1a подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)		
ИР в правой маточной артерии	0,557±0,034	0,555±0,032	0,553±0,034	0,666 0,901
ПИ в правой маточной артерии	0,712±0,067	0,721±0,065	0,714±0,075	0,677 0,853
ИР в левой маточной артерии	0,546±0,027	0,547±0,03	0,552±0,028	0,175 0,363
ПИ в левой маточной артерии	0,645±0,078	0,652±0,032	0,653±0,044	0,187 0,431
ИР артерии пуповины	0,691±0,036	0,707±0,038	0,695±0,037	0,57 0,032
ПИ артерии пуповины	0,881±0,043	0,868±0,054	0,879±0,044	0,588 0,057

С помощью встроенной технологии высокоточной визуализации микрососудов SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) оценивалась состояние сосудистого дерева в котиледоне центральной части плаценты. Зоной интереса выбрана именно центральная часть так как обменные процессы в сосудах ворсин котиледона центральной части повышены в сравнении с парацентральной и краевой частью плаценты. Мы не имели технической возможности использовать числового показатель для оценки состояния сосудистого дерева плаценты. При визуальной оценке у пациенток в группе сравнения сосудистое дерево в зоне интереса имело выраженный рисунок, с сохранением морфологической архитектоники: стволовая ворсина, ворсины первого, второго, третьего порядка (Рисунок 9).

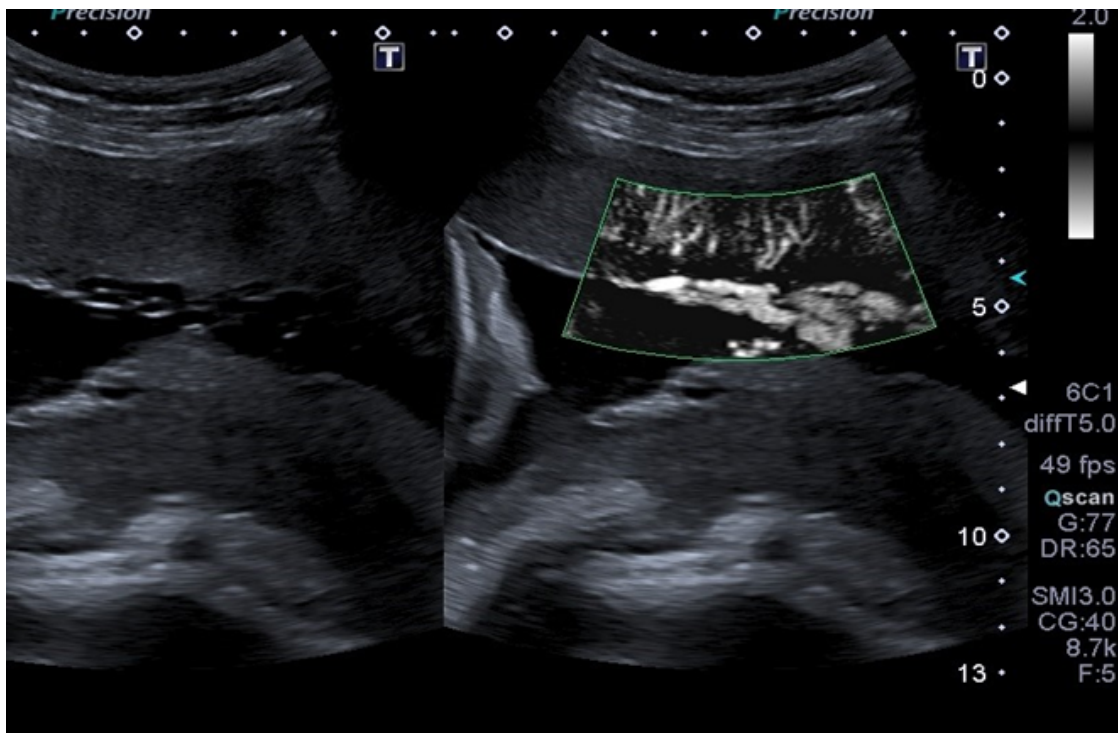


Рис.9. Режим SMI. Визуальная оценка сосудистого дерева котиледона центральной части плаценты в группе сравнения

При визуальной оценке сосудистого дерева плаценты у пациенток основной группы (1а и 1б подгруппы) выявлено отсутствие четкого сосудистого рисунка в зоне интереса. Изображения, полученные с помощью технологии высокоточной визуализации микрососудов (SMI) не передавали нормальную морфологическую архитектуру плаценты: стволовая ворсина, ворсины первого, второго, третьего порядка, не имели четкого изображения сосудистого дерева плаценты (Рисунок 10).

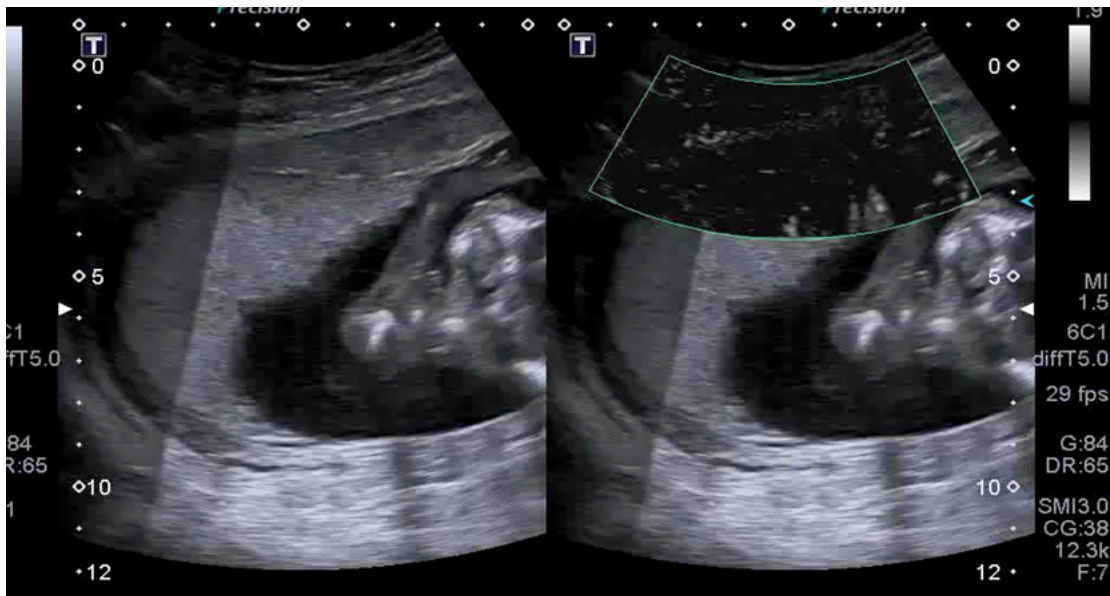


Рис.10. Режим SMI. Визуальная оценка сосудистого дерева котиледона центральной части плаценты в основной группе

Помимо визуальной оценки сосудистого дерева, в режиме сверхточной сосудистой визуализации исследовался характер кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты. Определялись значения ИР в сосудах стволовой ворсины, ПИ в сосудах стволовой ворсины, а также МСС и СДО. В 1а подгруппе показатель МСС составил 15.57 ± 3.14 , в 1б подгруппе 15.09 ± 2.34 . при сравнении подгрупп статистически значимой разницы не выявлено. В основной группе показатель МСС составил 13.76 ± 1.7 , что ниже показателей обеих подгрупп основной группы и имеет статистически значимые различия. ИР в обеих подгруппах основной группы составил 0.47 ± 0.073 и 0.49 ± 0.049 соответственно, что статистически значимо ниже, чем в основной группе, где показатель ИР равен 0.506 ± 0.032 . При сравнении средних значений ПИ отмечается повышение данного показателя в группе с физиологическим течением беременности, где он равен 0.757 ± 0.066 по сравнению с обеими подгруппами основной группы, в которых ПИ составил 0.701 ± 0.102 и 0.731 ± 0.075 соответственно. Данные различия являются статистически значимыми. Показатель СДО также статистически значимо выше в группе с физиологическим течением беременности, где он составил 2.009 ± 0.112 ,

чем в обеих подгруппах группы с угрозой прерывания беременности. Значение показателя СДО в 1а подгруппе 1.885 ± 0.154 , в 1б подгруппе 1.947 ± 0.133 . Разница СДО между подгруппами также является статистически значимой (Таблица 15).

Таблица 15

Показатели кровотока в стволовой ворсине коти́ледона центральной части плаценты в 19–21 недели

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)		
МСС	$15,57 \pm 3,14$	$15,09 \pm 2,34$	$13,76 \pm 1,7$	$<0,001$ $0,002$
ИР	$0,47 \pm 0,073$	$0,49 \pm 0,049$	$0,506 \pm 0,032$	$<0,001$ $0,117$
ПИ	$0,701 \pm 0,102$	$0,731 \pm 0,075$	$0,757 \pm 0,066$	$<0,001$ $<0,001$
СДО	$1,885 \pm 0,154$	$1,947 \pm 0,133$	$2,009 \pm 0,112$	$<0,001$ $<0,001$

На основании полученных данных показателей кровотока в стволовой ворсине коти́ледона центральной части плаценты в 19–21 неделю беременности, нами было выделено три типа характера плацентарного кровотока.

Первый тип отвечает физиологическому развитию плацентарной сосудистой сети. Для данного типа характерны умеренные показатели скорости кровотока в сосудах стволовой ворсины и показателями сосудистого сопротивления (МСС=11–16 см/с, ПИ>0,75, ИР>0,53). Изображение данного типа плацентарного кровотока в режиме сверхточной сосудистой визуализации представлено на рисунках 11 а, б.

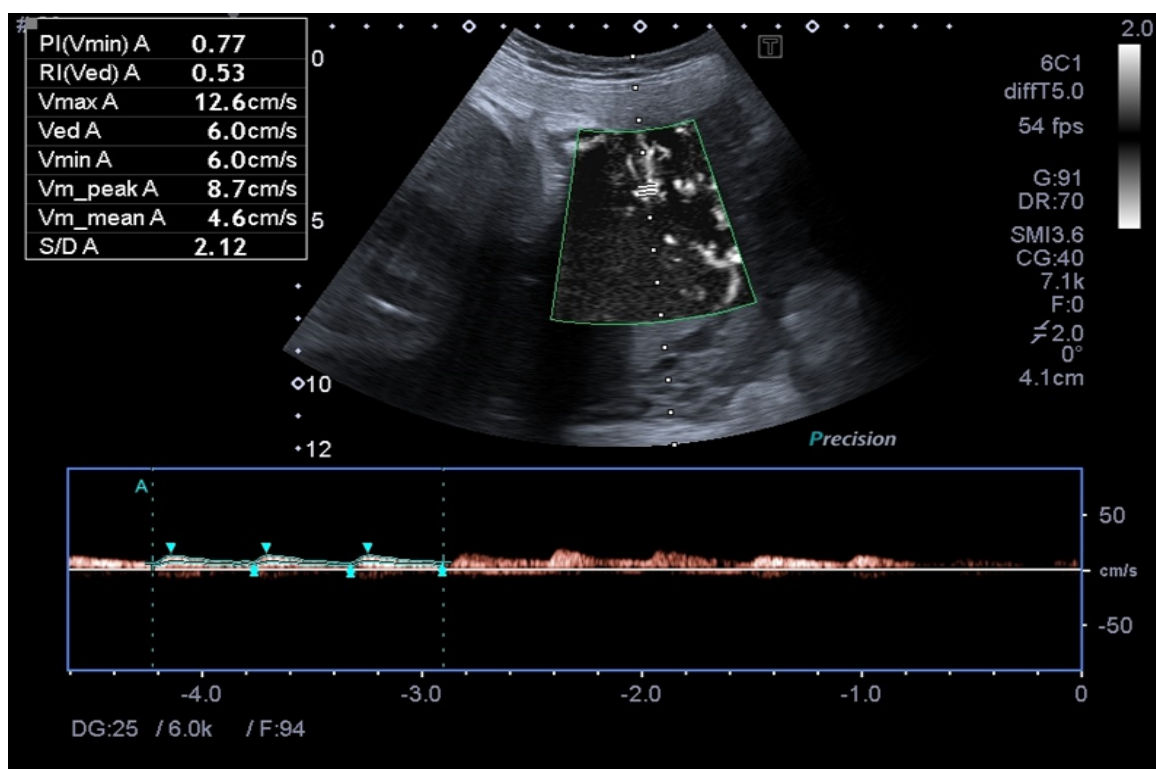


Рис. 11а. Режим SMI. Физиологический тип плацентарного кровотока в 19–21 неделю беременности

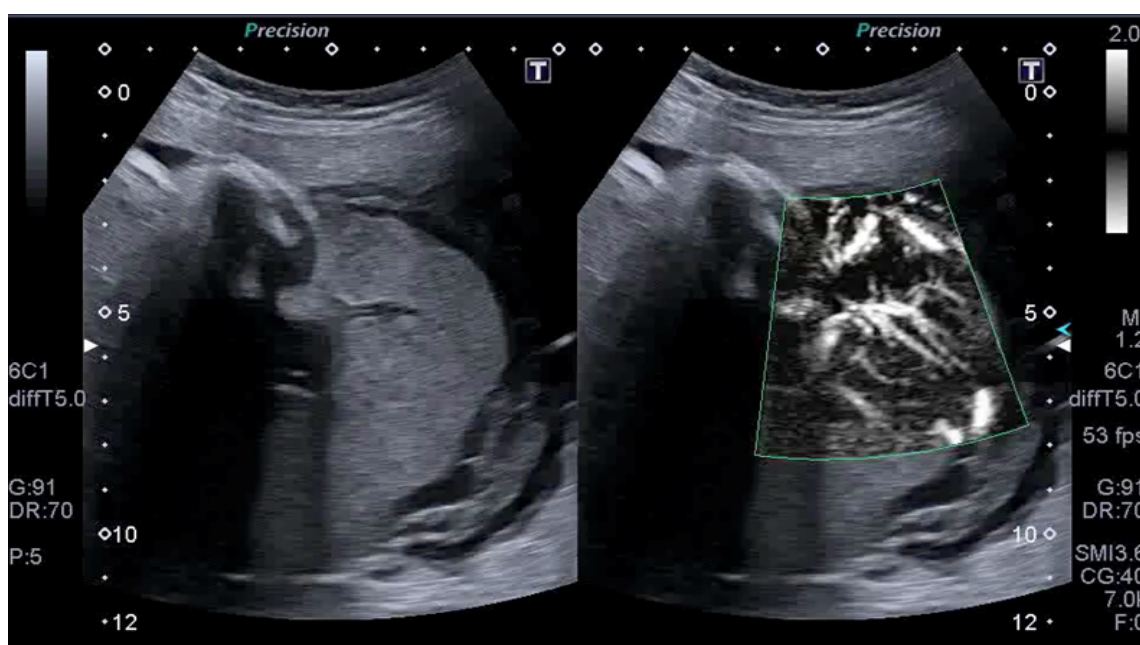


Рис. 11б. Режим SMI. Физиологический тип плацентарного кровотока в 19–21 неделю беременности

Второй тип плацентарного кровотока – компенсированный тип, он характеризуется повышением МСС в сосудах стволовой ворсины и снижением показателей индексов сосудистого сопротивления ($MCC > 16$ см/с, $ПИ = 0,65-0,73$, $ИР < 0,45$). При данном типе формируются условия для процессов ангиогенеза. Это обеспечивает ускоренное несвоевременное формирование ворсин мелкого калибра и низкой дифференцировки (преимущественно незрелых промежуточных ворсин). Данные процессы являются проявлением компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на состояние гипоксии, вызванное патологическим течением плацентации с ранних сроков формирования системы мать-плацента-плод. Изображение данного типа плацентарного кровотока в режиме сверхточной сосудистой визуализации представлено на рисунках 12 а,б.

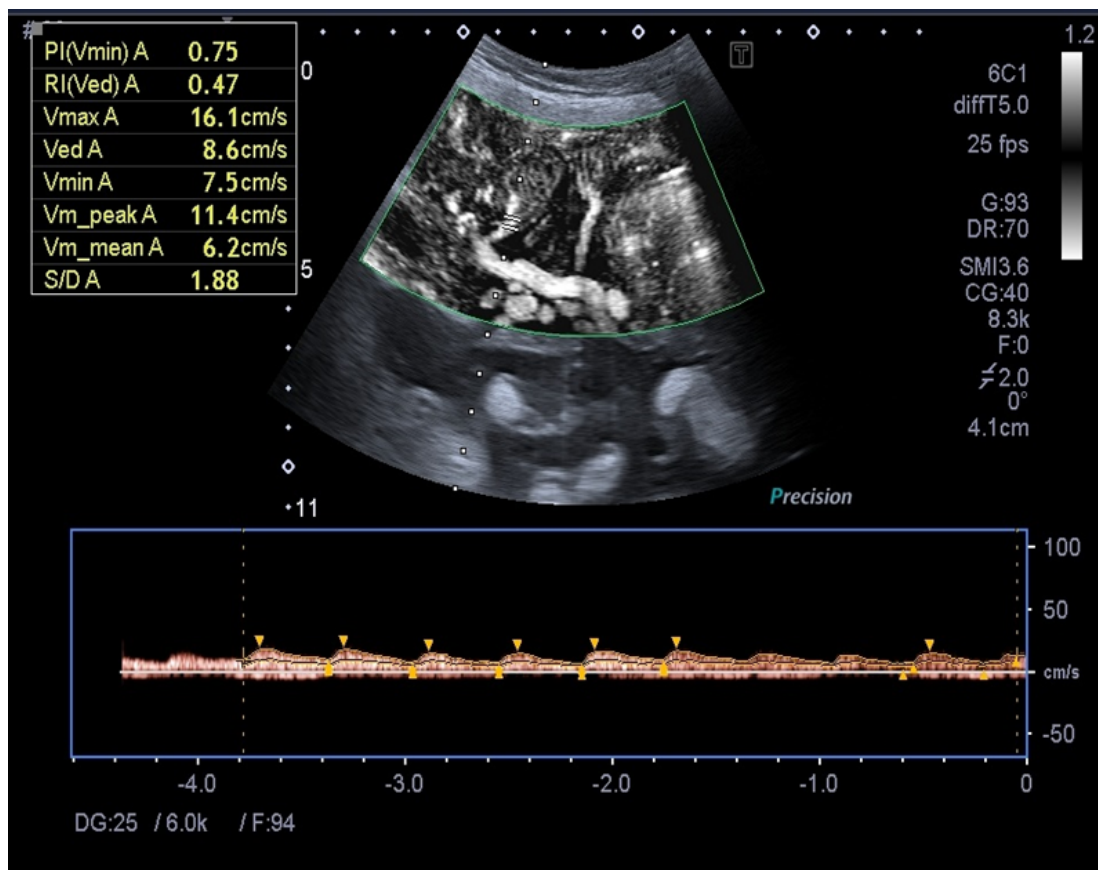


Рис. 12а. Режим SMI. Компенсированный тип плацентарного кровотока в 19–21 неделю беременности

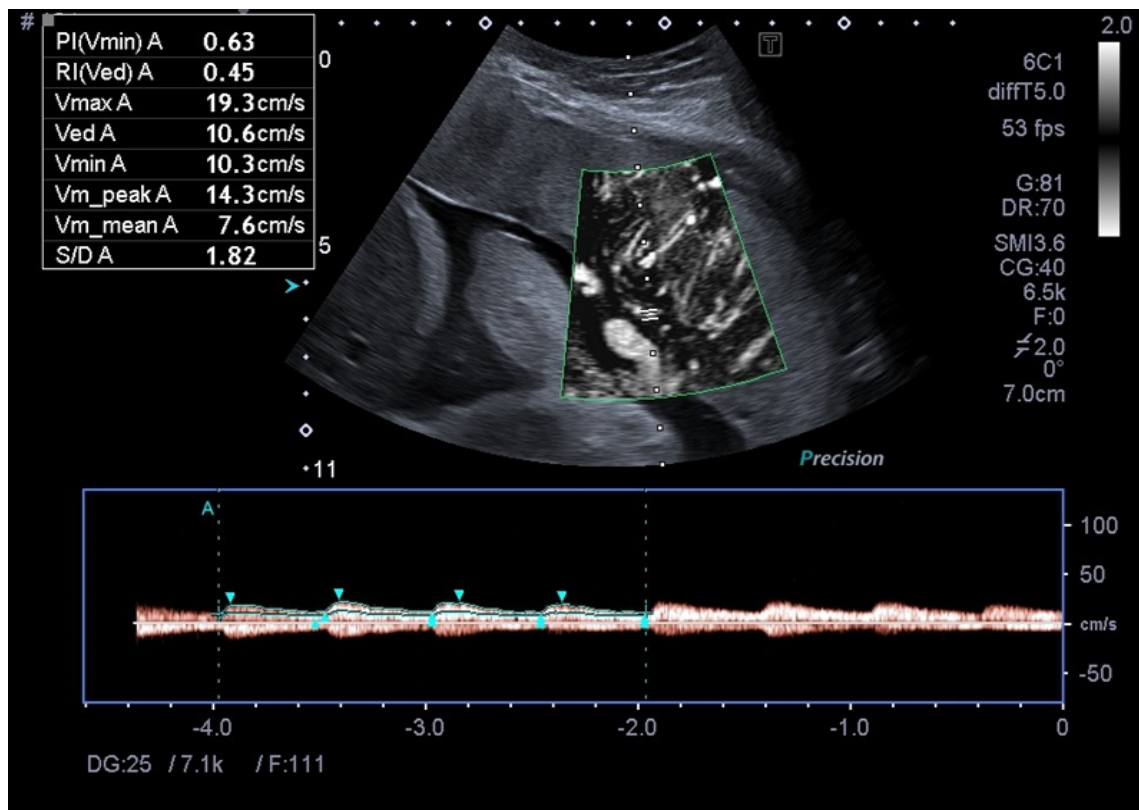


Рис.126. Режим SMI. Компенсированный тип плацентарного кровотока в 19–21 неделю беременности

Третий тип – декомпенсированный. При данном типе отмечается значимое снижение скорости кровотока при умеренных показателях индексов сосудистого сопротивления: МСС, ИР и ПИ (МСС <10 см/с, ПИ>0,7, ИР>0,57). При таких условиях процессы ангиогенеза замедляются, сосуды склерозируются и наблюдается дальнейшее патологическое изменение сосудистого дерева. Изображение данного типа плацентарного кровотока в режиме сверхточной сосудистой визуализации представлено на Рисунке 13.

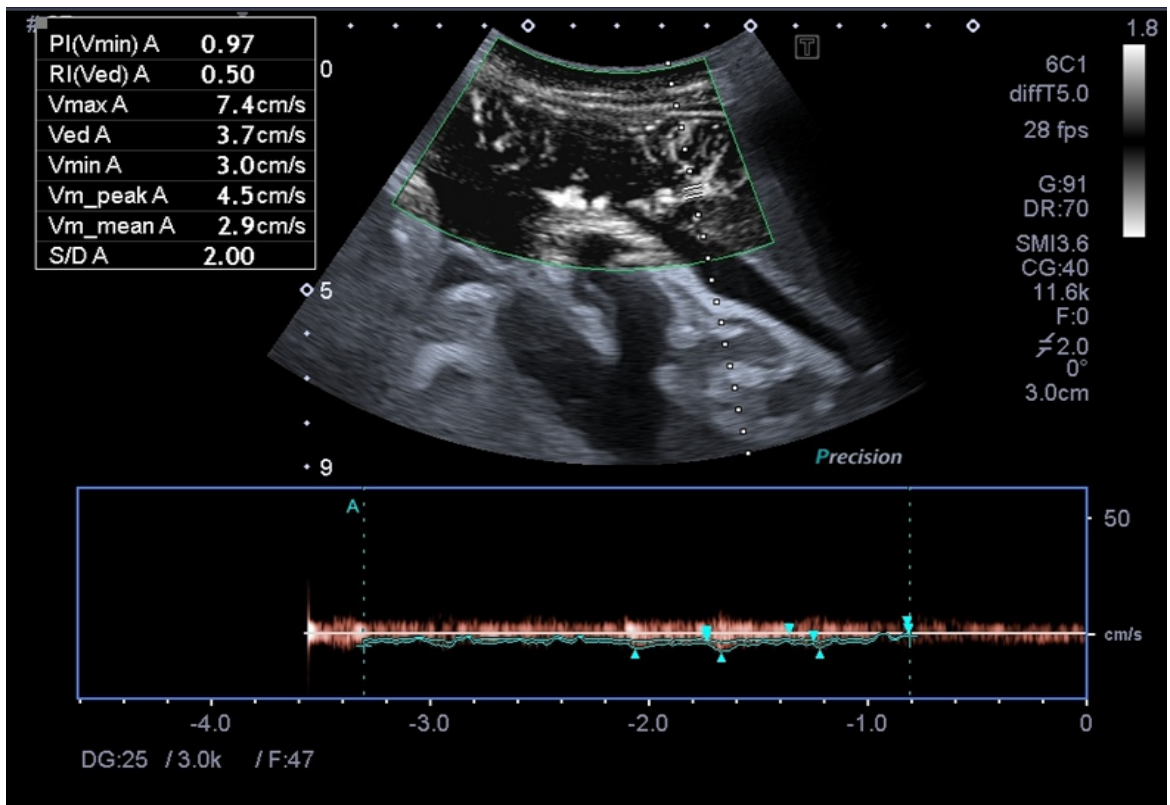


Рис. 13. Режим SMI. Декомпенсированный тип плацентарного кровотока в 19–21 неделю беременности

В исследуемых группах частота встречаемости данных типов кровотока распределилась следующим образом: в 1а подгруппе преобладал компенсированный тип кровотока, он встречался у 70 (67,4%) пациенток, физиологический тип плацентарного кровотока наблюдался только у 21 пациентки, что составило 23%, декомпенсированный тип – у 9 (9,6%) пациенток в 1б подгруппе физиологический тип наблюдался – у 36 (55,4%) пациенток, компенсированный тип – у 28 (43,6%) пациенток, декомпенсированный тип – у 1 (1%) пациентки. Таким образом в 1б подгруппе преобладал физиологический тип кровотока, однако отличия в значениях между физиологическим и компенсированным типом в данной подгруппе не составляли существенной численной разницы и не являлись статистически значимыми. В группе с физиологическим течением беременности преобладал физиологический тип – у 100 (90,1%) пациенток, компенсированный тип наблюдался – у 9 (8,1%) пациенток, декомпенсированный тип – у 2 (1,8%) пациенток (Таблица 16).

Частота встречаемости типов плацентарного кровотока в исследуемых группах

Тип плацентарного кровотока	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)	
Физиологический тип	20 (21,4%)	36 (55,4%)	100 (90,1%)
Компенсированный тип	65 (69,1%)	28 (43,6%)	9 (8,1%)
Декомпенсированный тип	9 (9,5%)	1 (1%)	2 (1,8%)

3.6. Комплексное ультразвуковое исследование в 30–34 недели беременности

В ходе ультразвукового исследования в 30–34 недели беременности, при использовании В-режима были проанализированы следующие показатели: толщина плаценты, количество околоплодных вод с вычислением индекса амниотической жидкости, а также расположение плаценты по отношению к внутреннему зеву. Анализ данных параметров выявил увеличение толщины плаценты в обеих подгруппах основной группы. Данная разница не является статистически значимой, но четко прослеживается тенденция к увеличению толщины плаценты среди пациенток с угрозой прерывания беременности. Остальные показатели не имели статистических отличий между исследуемыми группами (Таблица 17).

Таблица 17

Ультразвуковое исследование плаценты в 30–34 недели беременности

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)		
Толщина плаценты, мм	31,43±1,4	32,56±1,3	32,65±1,5	0,03
Количество вод, ИАЖ, см	14,6±1.2	14,5±1.5	15,7±1,7	0.22
Расстояние от края плаценты до внутреннего зева, мм	7,1±0.044	6,8±0.055	7,1±0.064	0,04

Показатели кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 30–34 недели не имели статистически значимых отличий между группами (Таблица 18).

Таблица 18

Показатели кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 30–34 недели

Ультразвуковые параметры	Основная группа (n=159)		Группа сравнения (n=111)	p-value
	1а подгруппа (n=94)	1б подгруппа (n=65)		
МСС	15,6±2,522	16,92±1,024	16,84±1,444	0,004 0,931
ИР	0,485±0,047	0,505±0,03	0,507±0,027	0,001 0,419
ПИ	0,732±0,11	0,793±0,039	0,775±0,054	0,29 0,013
СДО	1,956±0,212	2,062±0,09	2,04±0,09	0,021 0,057

3.7. Исходы беременностей

Анализ осложнений второй половины беременности показал, что у 11 из всех обследованных пациенток (4%) беременность закончилась преждевременными родами: у 9 пациенток в 1 а подгруппе основной группы и у 2 пациенток в группе с физиологическим течением беременности. По классификации преждевременные роды поделились следующим образом: очень ранние – 2, ранние – 4, преждевременные – 4, поздние преждевременные – 1 (Таблица 19).

Таблица 19

Пациентки с исходом беременности в виде преждевременных родов

Название параметра	Группа наличия угрозы (n=159)	Группа отсутствия угрозы (n=111)	p-value
Преждевременные роды			
Да, кол-во (%)	9 (5,7%)	2 (1,8%)	0,132
Нет, кол-во (%)	150 (94,3%)	109 (98,2%)	

У 92 (34,1%) всех пациенток беременность осложнилась преэклампсией. Среди них выявлено 73 случая в основной группе (45,9%) и 19 случаев в группе сравнения (17,1%). Количество случаев преэклампсии в группе с угрозой прерывания беременности (основная группа) было статистически выше, чем в группе отсутствия (Таблица 20).

Таблица 20

Пациентки с исходом беременности в виде преэклампсии

Название параметра	Группа наличия угрозы (n=159)	Группа отсутствия угрозы (n=111)	p-value
Преэклампсия			
Да, кол-во (%)	73 (45,9%)	19 (17,1%)	<0,001
Нет, кол-во (%)	86 (54,1%)	92 (82,9%)	

Среди наблюдаемых пациентов развитие ЗРП после 32 недель беременности зафиксировано в 21 случае (7,8%): из них 19 относились к основной группе (11,9%) и 2 (1,8%) случая к группе сравнения. Группа с угрозой прерывания беременности характеризовалась статистически значимо более высоким количеством пациенток с ЗРП (Таблица 21).

Таблица 21

Пациентки с исходом беременности в виде ЗРП

Название параметра	Группа наличия угрозы (n=159)	Группа отсутствия угрозы (n=111)	p-value
ЗРП			
Да, кол-во (%)	19 (11,9%)	2 (1,8%)	0,002
Нет, кол-во (%)	140 (88,1%)	109 (98,2%)	

Процентное распределение в исследуемых группах представлено на Рисунках 14, 15, 16.



Рис.14. Диаграмма осложнений второй половины беременности в 1а подгруппе



Рис.15. Диаграмма осложнений второй половины беременности в 1б подгруппе



Рис. 16. Диаграмма осложнений второй половины беременности в группе сравнения

3.8. Изменения параметров плацентарного кровотока при осложнениях второй половины беременности

Мы сопоставили изменение показателей в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты и исходы беременностей. Среди пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ и ЗРП, статистически чаще наблюдалось повышение МСС в сосудах стволовой ворсины котиледона, снижение ИР, ПИ и показателей СДО. Данный тип плацентарного кровотока соответствует компенсированному варианту (Таблица 22).

Таблица 22

Показатели кровотока в 19–21 неделю беременности, у пациенток, чья беременность осложнилась преэклампсией и отсутствия осложнений

Название параметра	Преэклампсия (n=92)	Никаких осложнений (n=173)	p-value
МСС	17,127±2,651	13,59±1,096	<0,001
ИР	0,439±0,068	0,516±0,017	<0,001
ПИ	0,649±0,1	0,771±0,021	<0,001
СДО	1,798±0,131	2,029±0,061	<0,001

Таблица 23

Показатели кровотока 19–21 неделю беременности, у пациенток с развившемся ЗРП и отсутствия осложнений

Название параметра	ЗРП (n=21)	Никаких осложнений (n=173)	p-value
МСС	16,557±4,185	13,59±1,096	<0,001
ИР	0,454±0,125	0,516±0,017	<0,001
ПИ	0,651±0,11	0,771±0,021	<0,001
СДО	1,795±0,15	2,029±0,061	<0,001

Анализ показателей кровотока в стволовой ворсине на 19–21 неделе беременности выявил статистически значимые понижение максимальной систолической скорости и повышение ПИ у пациенток, чья беременность завершилась с преждевременными родами, по сравнению с группой отсутствия осложнений. Другие показатели не имели статистически значимых различий (Таблица 24). При этом было обнаружено, что все пациенты с преждевременными родами характеризовались более низкими показателями максимальной систолической скорости (диапазон 7,4–11,3), данный тип кровотока соответствует декомпенсированному варианту, чем все пациенты в группе отсутствия

осложнений (диапазон 12,1–16,2). Таким образом, в настоящем исследовании максимальная систолическая скорость обеспечивает 100% предиктивность преждевременных родов. Стоит отметить, что наличие лишь 11 пациентов с преждевременными родами не позволяет сделать дефинитивное заключение.

При анализе показателей кровотока в стволовой ворсине котиледона в группе пациенток с преждевременными родами и группе пациенток с отсутствием гестационных осложнений, выявлены статистически значимые различия в показателях максимальной систолической скорости в сосудах стволовой ворсины. В группе с преждевременными родами у всех пациенток наблюдается снижение максимальной систолической скорости по сравнению со всеми пациентками в группе без осложнений. Таким образом, в настоящем исследовании максимальная систолическая скорость обеспечивает 100% предиктивность прогноза преждевременных родов.

Таблица 24

Показатели кровотока 19–21 недели в группах преждевременных родов и отсутствия осложнений

Название параметра	Преждевременные роды (n=11)	Никаких осложнений (n=173)	p-value
МСС	8,827±1,431	13,59±1,096	<0,001
ИР	0,555±0,138	0,516±0,017	0,957
ПИ	0,826±0,138	0,771±0,021	0,006
СДО	2,033±0,044	2,029±0,06	0,478

Для параметров кровотока в 30–34 недели беременности характерно статистически значимое снижение всех показателей (Таблица 25).

Таблица 25

Показатели кровотока 30-34 недели в группах преждевременных родов и отсутствия осложнений

Название параметра	Преждевременные роды (n=11)	Никаких осложнений (n=173)	p-value
МСС 30-34	11,925±2,892	17,173±0,288	<0,001
ИР 30-34	0,421±0,052	0,513±0,016	<0,001
ПИ 30-34	0,599±0,111	0,792±0,031	<0,001
СДО 30-34	1,664±0,409	2,065±0,062	<0,001

Таблица 26

Показатели кровотока 30–34 недели в группах преэклампсии и отсутствия осложнений

Название параметра	Преэклампсия (n=92)	Никаких осложнений (n=173)	p-value
МСС 30-34	15,162±2,656	17,173±0,288	<0,001
ИР 30-34	0,475±0,048	0,513±0,016	<0,001
ПИ 30-34	0,719±0,108	0,792±0,031	<0,001
СДО 30-34	1,93±0,213	2,065±0,062	<0,001

Таблица 27

Показатели кровотока 30–34 недели в группах ЗРП и отсутствия осложнений

Название параметра	ЗРП (n=21)	Никаких осложнений (n=173)	p-value
МСС 30-34	13,542±2,831	17,173±0,288	<0,001
ИР 30-34	0,443±0,046	0,513±0,016	<0,001
ПИ 30-34	0,627±0,125	0,792±0,031	<0,001
СДО 30-34	1,796±0,321	2,065±0,062	<0,001

Диапазоны изменения показателей кровотока в сосудах стволовой ворсины катиледона центральной части плаценты в 19–21 неделю и в 30–34 недели в группах с осложнениями второй половины беременности и в группе без осложнений представлены в Таблице 28.

Таблица 28

Диапазоны изменения показателей кровотока в группах рассматриваемых исходов

Название параметра	Преждевременные роды (n=11)	Преэклампсия (n=92)	ЗРП (n=21)	Никаких осложнений (n=173)
МСС	7,4-11,3	7,4-19,7	7,4-19,5	12,1-16,2
ИР	0,5-0,97	0,38-0,97	0,38-0,97	0,48-0,55
ПИ	0,5-0,94	0,46-0,94	0,49-0,94	0,53-0,8
СДО	2-2,12	1,6-2,12	1,6-2,12	1,83-2,15
ИР 30-34	0,38-0,49	0,38-0,55	0,38-0,51	0,42-0,55
ПИ 30-34	0,51-0,82	0,51-0,83	0,51-0,82	0,69-0,85
МСС 30-34	9,6-17,2	9,6-18	9,6-17,7	16,1-18,1
СДО 30-34	0,74-2,08	0,74-2,16	0,74-2,12	1,88-2,18

Для оценки предиктивности параметров кровотока были построены следующие 4 логистические регрессионные модели:

- модель, объединяющая параметры кровотока в 19–21 неделю для предсказания риска преэклампсии;
- модель, объединяющая параметры кровотока на 19–21 неделю для предсказания риска задержки роста плода;
- модель, объединяющая параметры кровотока в 30–34 недели для предсказания риска преэклампсии;
- модель, объединяющая параметры кровотока в 30–34 недели для предсказания риска задержки роста плода.

Каждая из моделей объединяла соответствующие количественные параметры для предсказывала риск соответствующего осложнения в пределах [0-1].

Для оценки качества построенных моделей были построены ROC-кривые (Рисунки 17–20).

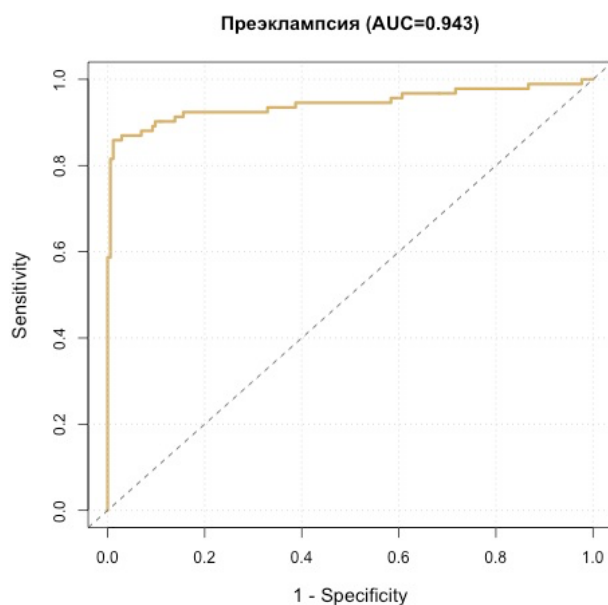


Рисунок 17. ROC-кривая для прогноза преэклампсии на основании показателей кровотока в 19–21 неделю беременности

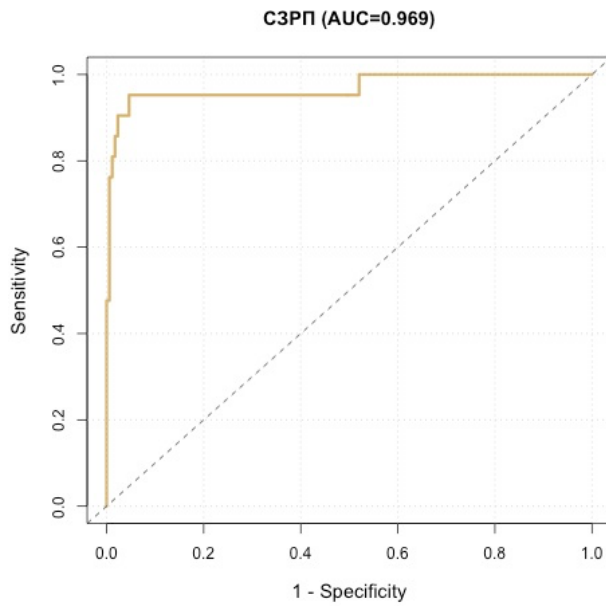


Рисунок 18. ROC-кривая для прогноза ЗРП на основании показателей кровотока в 19–21 неделю

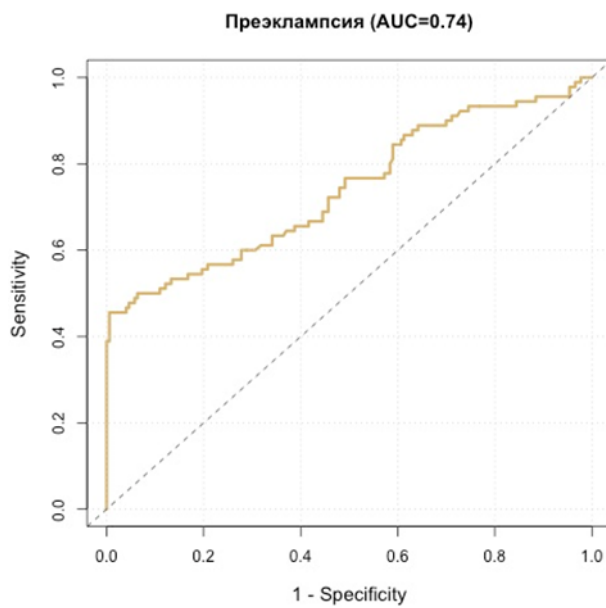


Рисунок 19. ROC-кривая для прогноза преэклампсии на основании показателей кровотока в 30–34 неделю

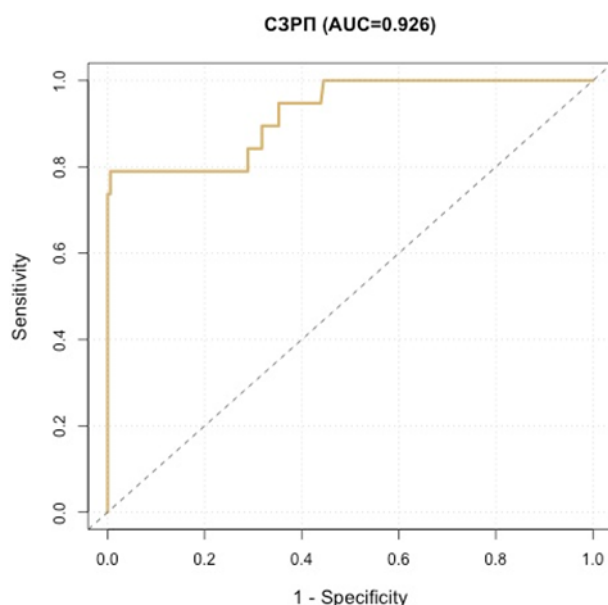


Рис 20. ROC-кривая для прогноза ЗРП на основании показателей кровотока в 30–34 неделю

Количественная оценка эффективности предиктивных моделей оценивалась на основании показателя AUC (площадь под ROC-кривой), также для каждого значения AUC был рассчитан 95% доверительный интервал (Таблица 29).

Показатели кровотока в 19–21 неделю обладают очень высокой, близкой к идеальной, предиктивной способностью для прогноза преэклампсии (AUC=0,943) и ЗРП (AUC=0,969). Предиктивность показателей в 30–34 недели оказалась существенно ниже, AUC=0,74 и AUC=0,926 для прогноза преэклампсии и ЗРП соответственно.

Таблица 29

Прогностическая способность параметров кровотока в 19–21 и 30–34 недели

	Преэклампсия AUC (95% CI)	ЗРП AUC (95% CI)
Показатели кровотока в 19–21 неделю	0,943 (0,906–0,981)	0,969 (0,92–1)
Показателей кровотока в 30–34 недели	0,74 (0,672–0,808)	0,926 (0,857–0,994)

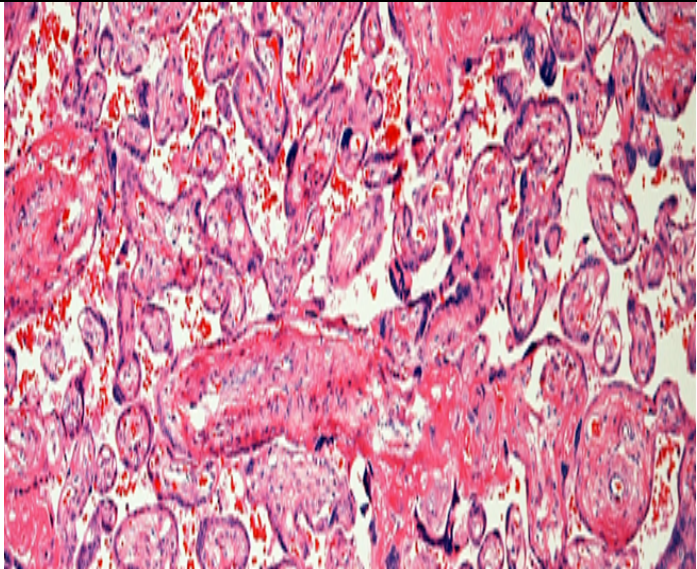
С использованием теоремы Байеса, были рассчитаны положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностические ценности результатов, которые составили PPV=94,1% и NPV=93,4% для диагностического теста на наличие преэклампсии и PPV=71,5% и NPV=99,4% для диагностического теста на наличие ЗРП. Указанные показатели также подтверждают высокую прогностическую способность разработанных методов.

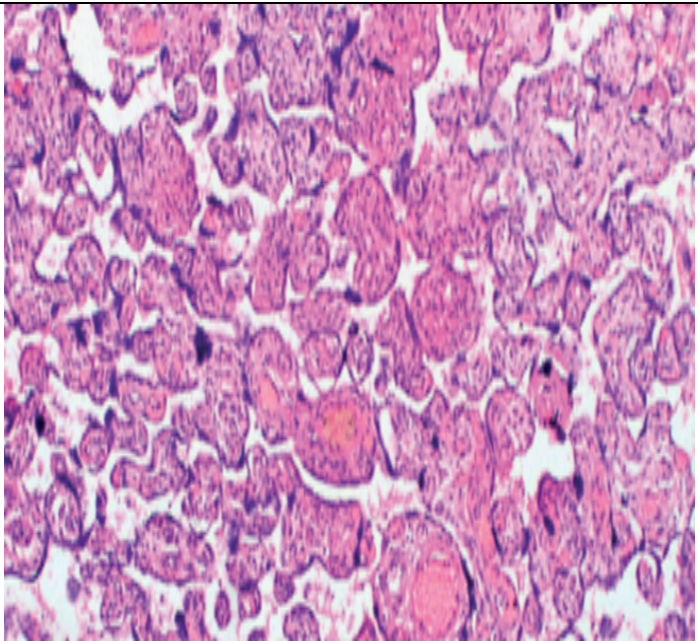
3.9. Морфологическое исследование плацент

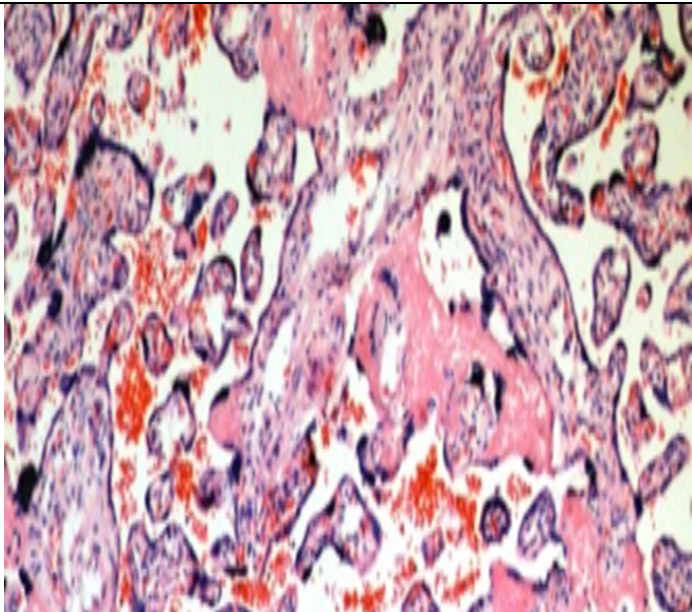
Результаты исходов беременности подтверждены соответствующими заключениями морфологического исследования плацент. Среди всех исследуемых пациенток морфологическое исследование плаценты соответствовало одному из трех перечисленных (Таблица 30).

При анализе результатов морфологического исследования плацент в исходных группах было обнаружено, что гистологии 2 и 3 чаще зафиксированы в группе с угрозой прерывания беременности, 101 пациентка (63%). В группе с физиологическим течением беременность заключение гистологии чаще соответствовало нормальному, 100 (90,1%).

Заключения морфологического исследования плацент

	Описание морфологического заключения	Изображение микропрепарата
1	физиологические инволютивные изменения в плаценте: редукция фетоплацентарного кровообращения – спазм и облитерация стволовых артерий, уменьшение числа функционирующих капилляров в терминальных ворсинах хориона, накопление межворсинчатого фибриноида.	

2	инволютивно-дистрофические, выраженные компенсаторно-приспособительные процессы, циркуляторные расстройства, патологическая незрелость ворсинчатого дерева: наличие незрелых склерозированных промежуточных ворсин с признаками резкой гиперваскуляризации. Зрелые промежуточные ворсины заканчивались гипертрофированными терминальными ворсинами с разветвленной сетью полнокровных капилляров с выраженным сужением межворсинчатого пространства	
---	--	--

3	выраженные инволютивно-склеротические изменения, сужение просвета сосудов в стволовых ворсинах, спазм сосудов некоторых стволовых и терминальных ворсинах. Выраженный дефицит промежуточных и терминальных ворсин, незрелость промежуточных ворсин нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента терминальных отделов ворсинчатого дерева на фоне недостаточного развития компенсаторных процессов.	
---	--	--

При анализе результатов морфологического исследования плацент, выявлено, что физиологические инволютивные изменения в плаценте, проявляющиеся закономерной редукцией плацентарного кровообращения, преобладают в группе сравнения, что характерно для физиологического течения беременности. В подгруппе 1а основной группы у 63 пациенток (67,3%) результаты морфологического исследования характеризовали выраженные компенсаторно-приспособительные процессы, циркуляторные расстройства, а также патологическую незрелость ворсинчатого дерева - наличие незрелых склерозированных промежуточных ворсин с признаками резкой гиперваскуляризации, гипертрофированных терминальных ворсин с разветвленной сетью полнокровных капилляров и выраженным сужением межворсинчатого

пространства. Среди пациенток 16 подгруппы аналогичные результаты морфологического исследования зарегистрированы у 29 человек (44,1%).

У 9 пациенток (9,6%) в 1а подгруппе основной группы и у 2-х пациенток (1,8%) группы сравнения по результатам морфологического исследования плацент выявлены выраженные инволютивно-склеротические изменения: сужение просвета сосудов в стволовых ворсинах, спазм сосудов некоторых стволовых и терминальных ворсин, выраженный дефицит промежуточных и терминальных ворсин, незрелость промежуточных ворсин нарушение дифференцировки сосуристо-стромального компонента терминальных отделов ворсинчатого дерева на фоне недостаточного развития компенсаторных процессов.

3.10. Особенности течения беременности и родов в зависимости от типа плацентарного кровотока и морфологии плаценты

Для подтверждения гипотезы об ассоциации параметров внутриплацентарных гемодинамических процессов и данных морфологического исследования плаценты был проведен дисперсионный анализ. Результаты позволили выявить статистически значимые различия между группами гистологий 1, 2 и 3 по всем рассмотренным показателям кровотока 19–21 и 30–34 недели (Таблица 31).

Таблица 31

Различия показателей кровотока 19–21 и 30–34 недели в зависимости от результатов морфологического исследования (МИ) плацент

Название параметра	Заключение МИ 1 (n=158)	Заключение МИ 2 (n=101)	Заключение МИ 3 (n=11)	p-value
МСС	13,775±1,404	16,819±2,167	8,827±1,431	<0,001
ИР	0,51±0,029	0,451±0,05	0,555±0,138	<0,001
ПИ	0,761±0,051	0,675±0,093	0,826±0,128	<0,001
СДО	2,014±0,094	1,842±0,149	2,033±0,044	<0,001
МСС 30-34	17,022±0,938	15,878±2,28	11,925±2,892	<0,001
ИР 30-34	0,511±0,02	0,486±0,045	0,421±0,052	<0,001
ПИ 30-34	0,785±0,042	0,746±0,099	0,599±0,111	<0,001
СДО 30-34	2,056±0,075	1,983±0,161	1,664±0,409	<0,001

3.11. Результаты дополнительного проспективного исследования

По результатам дополнительного проспективного исследования, выявлено, что при включении в исследование у пациенток группы 3 отмечалось снижение прогестерона, хорианического гонадотропина, а также показателей сосудистых факторов роста. Параметры гемодинамики желтого тела в группе с низким уровнем прогестерона и угрозой прерывания также статистически значимо отличались от группы сравнения и, таким образом, не соответствовали норме (Таблицы 32, 33)

Таблица 32

Факторы роста в исследуемых группах до лечения

Сосудистые факторы роста	Группа 3 (n=58)	Группа сравнения (n=111)	p-value
PIGF	7,45±1,3	10,833±1,6	<0,001
VEGF	205,021±30,9	115,9±16,3	<0,001
sFlt-1	852,8±201,2	887,3±177,8	0,35

Таблица 33

Ультразвуковые параметры желтого тела в исследуемых группах до лечения

Ультразвуковые параметры	Группа 3 (n=58)	Группа сравнения (n=111)	p-value
Диаметр желтого тела, мм	19,4±1,4	22,64±1,8	<0,001
ИР	0,523±0,02	0,466±0,03	<0,001
ПИ	1,921±0,089	2,064±0,08	<0,001
МСС	19,4±1,7	22,9±1,9	<0,001
Сосудистое кольцо			
Сплошное, кол-во (%)	6 (6,4%)	100 (90,1%)	<0,001
Прерывистое, кол-во (%)	88 (93,6%)	11 (9,1%)	

Через две недели от начала лечения, показатели PlGF, а также ИР и ПИ в сосудах по периферии желтого тела у пациенток группы 3 приблизились к значениям в группе сравнения. Улучшение гемодинамики желтого тела на фоне применяемой терапии подтверждают роль прогестерона в регуляции процессов ангиогенеза и васкулогенеза. Благоприятные условия для развития гемодинамических процессов также подтверждает повышение секреции PlGF. Отмечено, что уровень PlGF на ранних сроках беременности снижается в сыворотке крови у женщин с угрожающим выкидышем, а низкий уровень циркулирующего PlGF ассоциирован с нарушением процессов васкуляризации и ангиогенеза (Таблицы 34, 35)

Таблица 34

Факторы роста в исследуемых группах после лечения.

Название параметра	Группа 3 (n=58)	Группа сравнения (n=111)	p-value
PlGF	14,451±1,3	14,675±1,6	0,189
VEGF	187,34±30,9	180,2±16,3	<0,001
sFlt-1	947,1±201,2	953,32±177,8	0,646

Таблица 35

Ультразвуковые параметры желтого тела в исследуемых группах после двух недель лечения

Название параметра	Группа 3 (n=58)	Группа сравнения (n=111)	p-value
Диаметр желтого тела	19,4±1,4	21,7±1,8	<0,001
ИР	0,435±0,02	0,432±0,03	0,376
ПИ	2,057±0,09	2,064±0,08	0,12
МСС	21,5±1,7	22,9±1,9	<0,001
Сосудистое кольцо			
Да, кол-во (%)	29 (6,4%)	100 (90,1%)	<0,001
Нет, кол-во (%)	65 (93,6%)	11 (9,1%)	

Полученные результаты позволяют подтвердить необходимость ультразвукового исследования гемодинамики желтого тела при диагностике ранних осложнений беременности. Изменение характера кровотока по периферии желтого тела является информативно значимым маркером ранних осложнений беременности, ассоциированных с дефицитом содержания прогестерона.

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов комплексного ультразвукового исследования желтого тела (Рисунок 1, Приложение).

4 группу, вошедшую в проспективное исследование, составили пациентки (49 человек), у которых по результатам ультразвукового исследования плацентарных гемодинамических процессов в 19–21 неделю беременности с применением методики сверхточной микрососудистая визуализация SMI выявлены статистически значимые различия показателей кровотока в стволовой ворсине котилона центральной части плаценты по отношению к группе сравнения. Определялись значения ИР в сосудах стволовой ворсины, ПИ в сосудах стволовой ворсины, а также МСС и СДО (Таблица 36).

Таблица 36

Показатели кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 19–21 недели (проспективное исследование)

Ультразвуковые параметры	Группа 4 (n=49)	Группа сравнения (n=111)	p-value
МСС	14,675±2,167	13,775±1,404	<0,001
ИР	0,423±0,06	0,5±0,031	<0,001
ПИ	0,662±0,083	0,741±0,052	<0,001
СДО	1,788±0,146	2,017±0,084	<0,001

Дальнейший анализ данных определил типы плацентарного кровотока, преобладающие в 4 группе. По полученным данным компенсированный тип плацентарного кровотока определен у 43 пациентки (87,7%) и декомпенсированный тип – у 6 человек (12,3%) (Таблица 37).

Таблица 37

Частота встречаемости типов плацентарного кровотока в исследуемых группах

Тип плацентарного кровотока	4 группа (n=49)
Физиологический тип	0 (0%)
Компенсированный тип	43 (87,7%)
Декомпенсированный тип	6 (12,3%)

Все пациентки с компенсированным типом плацентарного кровотока были определены в группу высокого риска по развитию ПЭ и ЗРП. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по данным осложнениям.

Пациентки с декомпенсированным типом были определены в группу высокого риска по развитию ПР. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по ПР.

Среди пациенток 4 группы, включенных в дополнительное проспективное исследование исходы беременности и родов распределились следующим образом: в группе с компенсированным типом кровотока по данным комплексного УЗИ в 19-21 неделю беременности (43 пациентки) у 35 (81,39%) беременность закончилась самостоятельными своевременными родами, у 8 пациенток (18,60%) выполнено кесарево сечение. Среди осложнений второй половины беременности у 19 пациенток (44,18%) выявлена умеренная ПЭ, у 6 пациенток (13,95%) – ЗРП, выявленная после 32 недель, у 7 (16,27%) - артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет был диагностирован у 5 пациенток (11,62%), у 6 пациенток (13,95%) – осложнений второй половины беременности не наблюдалось (Рисунок 21).

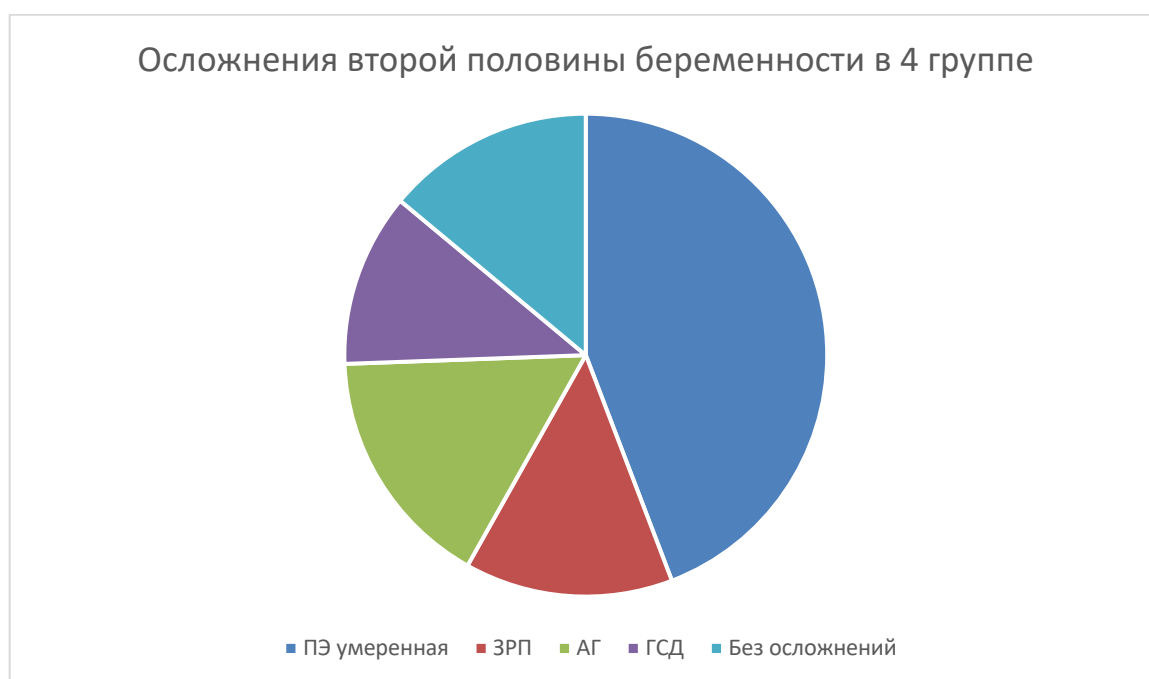


Рис. 21. Осложнения второй половины беременности у пациенток с компенсированным типом плацентарного кровотока

Показаниями к операции кесарево сечение в данной группе явились: вторичная слабость родовой деятельности -2 случая, тазовое предлежание -1 случай, крупный плод -1 случай, острая гипоксия плода – 2 случая.

У пациенток с декомпенсированным типом плацентарного кровотока исходы беременности и родов выглядели следующим образом: у 1 пациентки (16,66%) беременность закончилась самостоятельными своевременными родами, у 1 пациентки (16,66%) преждевременные роды в 34 недели, у 4 пациенток (66,66%) выполнено кесарево сечение.

Показаниями к операции кесарево сечение в данной группе явились: дистресс – синдром плода -2 случая, тяжелая ПЭ -1 случай, рубец на матке и желание пациентки – 1 случай. Пациентки с дистресс-синдромом плода родоразрешены путем операции кесарево сечение в 36 и 37 недель. Пациентка с тяжелой ПЭ в 38 недель. Пациентка с рубцом на матке родоразрешена путем операции кесарево сечение в 39 недель.

Среди осложнений второй половины беременности у 1 пациентки - тяжелая ПЭ (16,66%), у 2 пациенток (33,33%) – ЗРП, выявленные до 32 недель, у 1 (16,66%) – ЗРП, выявленная после 32 недели, у 2 (33,33%) – преждевременные роды (Рисунок 22).



Рис. 22. Осложнения второй половины беременности у пациенток с декомпенсированным типом плацентарного кровотока

Полученные результаты позволяют подтвердить информативность ультразвукового исследования кровотока в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 19–21 недели и определения типа плацентарного кровотока. Данные результаты позволяют прогнозировать и проводить своевременную профилактику осложнений второй половины беременности.

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока (Рисунок 2, Приложение).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нормальное течение беременности зависит функционирования всех звеньев системы мать-плацента-плод. Формирование плаценты – ключевого звена единой функциональной системы начинается еще до имплантации оплодотворенной яйцеклетки и активно продолжается первую половину беременности. В обеспечении физиологического течения данного процесса играют роль гормональные, иммунные, ангиогенные и противангиогенные факторы. Нарушение баланса данных факторов на самых ранних этапах становления системы мать-плацента-плод определяет дальнейшее развитие определенных патологических состояний во время беременности. Разработка дифференцированного подхода к диагностике и прогнозированию возникновения осложнений, связанных с нарушением гемодинамики маточно-плацентарно-плодового кровотока на основании анализа данных клинико-лабораторных, специальных ультразвуковых, морфологических методов исследования объясняет необходимость и своевременность настоящего исследования.

Мать -плацента-плод – это не просто функциональная система, которая во время беременности интегрирована в работу практически всех жизненно важных органов и систем, что обеспечивает изменение и адаптацию организма женщины к нагрузкам, связанным с вынашиванием плода. Мать-плацента-плод – система гемодинамическая, ее эффективность основана на функционировании сложной сосудистой сети, включающий кровообращение матери, кровообращение плода и сосудистое дерево плаценты. Плацента – уникальный провизорный орган, центральное звено системы мать-плацента-плод, в котором циркулирует кровь и материнского и плодового организма, но прямого контакта не происходит.

Развитие плаценты – сложный многоступенчатый процесс, который связан с такими явлениями как васкулогенез и ангиогенез. Эти два понятия вытекают одно из другого, и объединяет их тот факт, что в поддержании как васкулогенеза, так и ангиогенеза играют роль одни и те же гормональные, иммунные, сосудистые факторы роста.

В данном исследовании мы попытались проследить зависимость формирования плацентарного кровотока от условий, в которых начинается гестационный процесс с ранних сроков. Для этого в исследование были включены пациентки (N=270) в сроке 5–6 недель беременности. Основную группу составили 159 пациенток с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности. Диагноз «угрожающий выкидыш» устанавливался на основании клинико-инструментальных данных: жалоб на тянущие боли внизу живота и поясничной области), скудные кровянистые выделения из половых путей. По данным ультразвукового исследования определялся гипертонус миометрия, изменение формы плодного яйца, отслойка хориона с формированием ретрохориальной гематомы. Группу сравнения составили пациентки 111 пациенток с физиологическим течением беременности. При ультразвуковом исследовании осложнений выявлено не было.

Беременности, ассоциированные с хромосомными аномалиями, по статистике прерываются к 5–6 неделям. Одной из основных причин угрожающего выкидыша в данном сроке являются эндокринные нарушения, недостаточность лютеиновой фазы до имплантации, недостаточность прогестерона в данный момент. В литературе описаны исследования, где определялся уровень прогестерона и его связь с репродуктивными потерями [98,99,100]. По данным некоторых исследований, угрожающие прерыванию беременности состояния в первом триместре возникают при снижении прогестерона ниже 25 нг/мл [196]. Учитывая эти и другие данные мировой литературы, посвященные изучению прогестерона в ранние сроки беременности, основная группа была разделена на две подгруппы следующим образом: нами был рассчитан средний уровень прогестерона, равный 24,1. Таким образом, пациентки, у которых уровень прогестерона оказался ниже среднего, составили 1а подгруппу – 94 человека (59,1%). Пациентки с уровнем прогестерона выше 24,1 нмоль/л составили 1б подгруппу – 65 человек (40,9%). Дальнейшее исследование проводилось с учетом деления основной группы на подгруппы.

Основным источником прогестерона в ранние сроки беременности является желтое тело. Связь наличия желтого тела и развивающейся беременности была определена еще 19 веке. Дальнейшие исследования подтвердили роль желтого тела в развитии беременности, а также выявили, что не только от наличия желтого тела зависит пролонгирование беременности, но и от его функциональной активности и полноценности. Полноценное желтое тело развивается только в тех случаях, когда образуется достаточное количество гранулезных клеток. Эпителиальные клетки зернистого слоя овulatoryного фолликула интенсивно размножаются и подвергаются лютеинизации, сама оболочка обильно васкуляризуется. Стадия васкуляризации характеризуется быстрым размножением эпителиальных клеток гранулезы и интенсивным вращением между ними капилляров [31,32]. Процесс образования новых сосудов в структуре желтого тела поддерживает секрецию прогестерона и обеспечивает его дальнейшее распространение к органам-мишеням [88]. Ангиогенез в желтом теле стимулируется сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF). Каждая клетка желтого тела богато снабжена капиллярами. Соединительная ткань и кровеносные сосуды, достигая центральной полости, заполняют ее кровью, окутывают последнюю, ограничивая от слоя лютеиновых клеток. Физиологический ангиогенез в желтом теле является одним из самых интенсивных в организме человека. Гормонально регулируемые циклические процессы в желтом теле характеризуются фазами роста кровеносных сосудов, созревания сосудов и регрессии сосудов [89]. Нарушение процессов ангиогенеза на этой стадии снижает функциональную активность желтого тела [90,91].

При анализе специального лабораторного исследования выявлено общее снижение уровня содержания прогестерона и хорионического гонадотропина в крови пациенток обеих подгрупп основной группы, что сопоставимо с данными отечественных и зарубежных исследователей. Выявленное снижение содержания прогестерона в крови демонстрирует корреляционную связь с уровнем хорионического гонадотропина, что так же находит подтверждение в мировой медицинской литературе.

Анализ содержания сосудистых факторов роста, выявил, что при угрозе прерывания беременности в сроке гестации 5–6 недель, ассоциированной с низким уровнем прогестерона (1а подгруппа), наблюдается повышение уровня VEGF, при снижении PlGF, и сохраняющемся стабильном уровне sFlt-1. Данные закономерности объяснимы с учетом роли данных факторов в контролировании процессов ангиогенеза и васкулогенеза. На ранних сроках беременности VEGF вырабатывается клетками трофобласта контролирует все этапы ангиогенеза. PlGF потенцирует действие VEGF. Повышение экспрессии VEGF является логичным в условиях гипоксии, связанной с недостаточностью прогестерона. В данной ситуации повышение VEGF объясняет ускоренный переход от васкулогенеза к разветвляющему ангиогенезу и носит компенсаторно-приспособительный характер. PlGF потенцирует действие VEGF, усиливая его влияние на эндотелиальные клетки, а также увеличивает проницаемость сосудов. Однако, его снижение приводит к изменению равновесия между проангиогенными и антиангиогенными факторами ангиогенеза, что нарушает естественные процессы плацентации и формирования сосудистого русла.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между низким уровнем прогестерона и низким уровнем PlGF в 1а подгруппе основной группы, а также между низким уровнем прогестерона и повышением VEGF в этой же группе. В то же время нами не было выявлено взаимосвязи между нормальным уровнем прогестерона и низким уровнем PlGF в 1б подгруппе основной группы и нормальным уровнем прогестерона, и повышением VEGF в этой же группе. В группе сравнения корреляционный анализ выявил взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышенным уровнем PlGF, а также между нормальным уровнем прогестерона и снижением VEGF.

Отсутствие какой-либо корреляционной взаимосвязи между уровнем прогестерона и сосудистыми факторами роста в 1б подгруппе может свидетельствовать о наличии иных патогенетических механизмов, обуславливающих развитие состояния угрожающего прерывания беременности у

пациенток данной группы, не связанных с дефицитом прогестерона на ранних сроках.

Исследование желтого тела не входит в общепринятые протоколы УЗ-исследования. Наше исследование показало, что уделять внимание изучению желтого тела стоит, особенно в группах риска по прерыванию беременности. Желтое тело в яичнике визуализировалось у всех пациенток, включенных в исследование. В ходе исследования желтого тела оценивались следующие параметры: диаметр, эхографическую структуру желтого тела. С помощью методики высокоточной микрососудистая визуализация SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) определяли интенсивность сосудистой сети по периферии желтого тела и внутри него. С помощью доплерометрических методик посредством вычисления ИР, ПИ, МСС и СДО оценивали характер кровотока в сосудах по периферии желтого тела.

Установлено, что среди пациенток 1а подгруппы основной группы у 42 (44,7%) беременных желтое тело определялось в виде неоднородной структуры с гипер- и гипозоногенными включениями, у 27 (28,7%) - имело гипозоногенную структуру, а у 25 (26,6%) – было представлено образованием смешанной эхоструктуры с преобладанием анэхогенного компонента. Средний диаметр желтого тела у пациенток данной группы составил $19,4 \pm 1,36$. В 1б подгруппе у 27 (41,5%) беременных желтое тело определялось в виде неоднородной структуры с гипер- и гипозоногенными включениями, у 17 (27,4%) – имело гипозоногенную структуру, а у 13 (23,6%) – было представлено образованием смешанной эхоструктуры с преобладанием анэхогенного компонента. Средний диаметр желтого тела составил $20,77 \pm 1,83$. В обеих подгруппах основной группы наблюдалось повышение ИР и ПИ, и снижение МСС в сосудах по периферии желтого тела. При проведении ультразвукового сканирования в режиме SMI среди пациенток 1а подгруппы в большинстве случаев - 88 (93,6%) - сосудистое кольцо по периферии желтого тела было прерывистым: преобладали аваскулярные участки, с визуализацией единичных локусов кровотока, при этом только в 6 (6,4%) случаях наблюдалось сплошное сосудистое кольцо. В 1б подгруппе у 22 (33,8%)

пациенток желтое тело определялось в виде деформированного округлого образования с преобладающими аваскулярными участками кровотока по периферии, у 43 (66,2%) пациенток определялись единичные локусы кровотока и бедная сосудистая сеть по периферии. Результаты проведенного ультразвукового исследования гемодинамики желтого тела с помощью методики высокоточной микрососудистая визуализация SMI (Superb Micro-Vascular Imaging) показали, что среди пациенток 1а подгруппы в большинстве случаев (2%) сосудистое кольцо по периферии желтого тела было представлено преобладанием аваскулярных участков, с визуализацией единичных локусов кровотока, только в 2% наблюдалось единое сосудистое кольцо. В группе контроля единое сосудистое кольцо по периферии желтого тела, а также проникновение сосудов строму желтого тела было установлено у 80% пациенток. Желтое тело с единичными сосудистыми пучками по периферии визуализировалось у 3%. Кровоток в сосудах желтого тела в группе с физиологическим течением беременности характеризовался низкой резистентностью и высокой скоростью, что типично для активных гемодинамических процессов и ангиогенеза. В обеих подгруппах основной группы наблюдалось повышение ИР и ПИ, и снижение МСС в сосудах по периферии желтого тела. Состояние гемодинамики желтого тела указывает на его функциональную активность. Это также подтверждает корреляционный анализ, посредством которого определена положительная связь между уровнем прогестерона и повышением показателей ИР и ПИ, а также отрицательная связь между уровнем прогестерона и МСС в сосудах по периферии желтого тела в группе с физиологическим течением беременности. Прогестерон, как стероидный гормон, распространяется посредством кровеносных сосудов, а также сам оказывает стимулирующее влияние на процессы ангиогенеза.

Таким образом, в группе с физиологическим течением беременности корреляционный анализ демонстрирует взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышенным уровнем PlGF, а также между нормальным уровнем прогестерона и снижением VEGF. А также взаимосвязь между нормальным уровнем прогестерона и повышением показателей ИР и ПИ, и снижением МСС.

Далее мы оценили прогностическую способность эхографических параметров желтого тела (индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела) предсказывать развитие угрозы прерывания беременности. Эффективность данного метода оценивалась площадью под ROC-кривой, которая составила 88%, что соответствует высокому качеству прогноза.

Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования желтого тела с определением индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела) составили 100% и 97,5% соответственно. AUC составила 0,987.

Дополнительное проспективное исследование подтвердило целесообразность исследования желтого тела при ультразвуковом исследовании. У пациенток 3 группы, при включении в исследование, отмечалось снижение прогестерона, хорианического гонадотропина, а также показателей сосудистых факторов роста. Параметры гемодинамики желтого тела в группе с низким уровнем прогестерона и угрозой прерывания также статистически значимо отличались от группы сравнения и, таким образом, не соответствовали норме. В 3 группе наблюдалось повышение ИР и ПИ, и снижение МСС в сосудах по периферии желтого тела. В режиме высокоточной микрососудистая визуализация SMI сосудистое кольцо по периферии желтого тела было представлено преобладанием аваскулярных участков, с визуализацией единичных локусов кровотока.

Через две недели от начала лечения микронизированным прогестероном в дозировке 300 мг в сутки вагинально, показатели PlGF, а также ИР и ПИ в сосудах по периферии желтого тела у пациенток группы 3 приблизились к значениям в группе сравнения. Улучшение гемодинамики желтого тела на фоне применяемой терапии подтверждают роль прогестерона в регуляции процессов ангиогенеза и васкулогенеза. Благоприятные условия для развития гемодинамических процессов также подтверждает повышение секреции PlGF. Отмечено, что уровень PlGF на ранних сроках беременности снижается в сыворотке крови у женщин с

угрожающим выкидышем, а низкий уровень циркулирующего PlGF является показателем аномальных процессов васкулогенеза и ангиогенеза.

Полученные результаты указывают на информативность ультразвукового исследования гемодинамики желтого тела при диагностике ранних осложнений беременности. Изменение характера кровотока по периферии желтого тела является информативно значимым маркером ранних осложнений беременности, ассоциированных с дефицитом содержания прогестерона.

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов комплексного ультразвукового исследования желтого тела.

Являясь главным источником прогестерона, желтое тело беременности играет важную роль в формировании системы мать-плацента-плод. Прогестерон на прямую или опосредованно регулирует все процессы, связанные с имплантацией и дальнейшим развитием беременности, оказывает влияние на выработку сосудистых факторов роста. В связи с этим, по нашему мнению, говорить о качестве формирования гемодинамических процессов системы мать-плацента-плод необходимо начинать с исследования гемодинамики желтого тела.

Плацента - высоковаскулярный орган. Плацентарные гемодинамические процессы обеспечивают качественное выполнение плацентой своих функций. Сосудистое дерево плаценты динамически моделируется и совершенствуется в течении беременности. Формирование будущей плацентарной сосудистой сети начинается с процессов васкулогенеза в конце третьей недели гестации, когда в пределах ворсинчатого трофобласта образуются примитивные сосудоподобные структуры. Примитивная сосудистая сеть трансформируется в зрелую за счет процессов ангиогенеза: путем формирования новых сосудов и ремоделирования существующих сосудов. Нормальное развитие плаценты напрямую зависит от качества инвазии трофобласта, процессов васкулогенеза и ангиогенеза. Оба процесса имеют решающее значение, потому что от них зависит эффективность плацентарных гемодинамических процессов и связанных с ними - транспортировка кислорода, питательных веществ и выведение продуктов обмена веществ. В ходе

нормального развития плаценты происходит смена неразветвляющегося ангиогенеза, который затем преобладает на начальном этапе, на разветвляющийся ангиогенез. На конечных этапах существования плаценты сосудистая сеть развивается благодаря балансу между разветвляющим и неразветвляющим ангиогенезом. Нарушение такого баланса приводит к патологической выраженности одного из механизмов ангиогенеза, что приводит к нарушению нормального строения сосудистой сети плаценты. Таким образом, для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза. Уровни циркулирующего у матери VEGF и плацентарного фактора роста различаются при нормальной беременности и при осложненной беременности. Определить влияние этих изменений на ангиогенез плаценты сложно, поскольку взаимосвязь между уровнями факторов в кровообращении матери и их воздействием на сосуды плода внутри плаценты остается неясной. Подавление плацентарного ангиогенеза приводит к нарушению развития плаценты, что в итоге приводит к развитию таких осложнений как преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды. В связи с этим, своевременная информация о патологическом строении плацентарного сосудистого дерева, может улучшить перинатальные исходы.

В нашей работе мы применили ультразвуковую технологию сверхточной микрососудистая визуализация SMI для исследования состояния кровотока в сосудистом дереве плаценты. Ультразвуковое исследования плацентарных гемодинамических процессов проводилось в 19–21 неделю беременности. К этому времени завершается основной этап формирования сосудистого дерева плаценты: завершается вторая волна инвазии трофобласта, окончательно сформированы стволовые ворсины. Дальнейшие преобразования, происходящие в плаценте, происходят с учетом состояния имеющегося плацентарного кровотока на данном этапе. Так образом, данный срок, проведения ультразвукового исследования с целью изучения плацентарных гемодинамических процессов и прогнозирования развития гестационных осложнений второй половины беременности, является оптимальным. В ходе исследования определялся индекса резистентности (ИР),

пульсационный индекс (ПИ), и максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты. По результатам исследования установлены три типа плацентарного кровотока. Первый тип отвечает физиологическому развитию плацентарной сосудистой сети. Для данного типа характерны умеренные показатели скорости кровотока в сосудах стволовой ворсины и показателями сосудистого сопротивления ($MCC=11-16$ см/с, $ПИ>0,75$, $ИР>0,53$). Второй тип плацентарного кровотока, характеризуется повышением МСС в сосудах стволовой ворсины и снижением показателей индексов сосудистого сопротивления ($MCC>16$ см/с, $ПИ=0,65-0,73$, $ИР<0,45$). При данном типе формируются условия для процессов ангиогенеза. Это обеспечивает ускоренное несвоевременное формирование ворсин мелкого калибра и низкой дифференцировки (преимущественно незрелых промежуточных ворсин). Мы определили этот тип, как компенсированный. Данные процессы являются проявлением компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на состояние гипоксии, вызванное патологическим течением плацентации с ранних сроков формирования системы мать-плацента-плод.

Третий тип – декомпенсированный. При данном типе отмечается значимое снижение скорости кровотока при умеренных показателях индексов сосудистого сопротивления: МСС, ИР и ПИ ($MCC<10$ см/с, $ПИ>0,7$, $ИР>0,57$). При таких условиях процессы ангиогенеза замедляются и наблюдается дальнейшее патологическое развитие сосудистого дерева.

В исследуемых группах частота встречаемости данных типов кровотока распределилась следующим образом: в 1а подгруппе преобладал второй тип кровотока, первый тип составил 5,4%, третий – 2,1%, в 1б подгруппе первый тип – 2,6%, второй тип – 3,2%, третий тип – 3,4%. В группе с физиологическим течением беременности преобладал первый тип, второй тип составил – 2,7%. Случаев третьего типа не наблюдалось. Мы сопоставили изменение показателей в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты и исходы беременностей. Среди пациенток, беременность которых осложнилась преэклампсией и ЗРП, статистически чаще наблюдалось повышение МСС в

сосудах стволовой ворсины котиледона, снижение ИР, ПИ и показателей СДО. Данный тип кровотока соответствует компенсаторному варианту. Преждевременные роды зафиксированы у 11 пациенток: очень ранние – 2, ранние – 4, преждевременные – 4, поздние преждевременные – 1. Состояние плацентарного кровотока при данном осложнении характеризуется снижением МСС, а также снижением ИР, ПИ и показателей СДО. Данный тип кровотока соответствует декомпенсированному варианту.

Сравнивая, группы пациенток с преэклампсией и задержкой роста плода и группой пациенток с отсутствием гестационных осложнений, нами выявлены статистически значимые различия между всеми рассматриваемыми показателями.

При анализе показателей кровотока в стволовой ворсине котиледона в группе пациенток с преждевременными родами и группе пациенток с отсутствием гестационных осложнений, выявлены статистически значимые различия в показателях максимальной систолической скорости в сосудах стволовой ворсины. В группе с преждевременными родами у всех пациенток наблюдается снижение максимальной систолической скорости по сравнению со всеми пациентками в группе без осложнений. Таким образом, в настоящем исследовании максимальная систолическая скорость обеспечивает 100% предиктивность прогноза преждевременных родов.

Мы оценили прогностическую способность эхографических параметров (индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС)) гемодинамики в стволовой ворсине котиледона центральной части плаценты в 19–21 неделю предсказывать развитие преэклампсии и синдрома задержки роста плода. Эффективность данного метода оценивали площадью под ROC-кривой, которая составила 94,3% (чувствительность – 87%, специфичность – 97,1%) и 96,9% (чувствительность – 95,2%, специфичность – 95,4%) соответственно, что соответствует высокому качеству прогноза.

С использованием теоремы Байеса, были рассчитаны положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностические ценности результатов, которые составили

PPV=94,1% и NPV=93,4% для диагностического теста на наличие преэклампсии и PPV=71,5% и NPV=99,4% для диагностического теста на наличие ЗРП. Указанные показатели также подтверждают высокую прогностическую способность разработанных методов.

Показатели кровотока в 19–21 неделю обладают очень высокой, близкой к идеальной, предиктивной способностью для прогноза преэклампсии ($AUC=0,943$) и ЗРП ($AUC=0,969$). Предиктивность показателей в 30–34 недели оказалась существенно ниже, $AUC=0,74$ и $AUC=0,926$ для прогноза преэклампсии и ЗРП соответственно.

В 4 группу, вошедшую в проспективное исследование, составили пациентки (49 человек), у которых по результатам ультразвукового исследования плацентарных гемодинамических процессов в 19–21 неделю беременности с применением методики сверхточной микрососудистая визуализация SMI выявлены статистически значимые различия показателей кровотока в стволочной ворсине котиледона центральной части плаценты по отношению к группе сравнения. Определялись значения ИР в сосудах стволочной ворсины, ПИ в сосудах стволочной ворсины, а также МСС и СДО. Дальнейший анализ данных определил типы плацентарного кровотока, преобладающие в 4 группе. По полученным данным компенсированный тип плацентарного кровотока определен у 43 пациентки (87,7%) и декомпенсированный тип – у 6 человек (12,3%). Все пациентки с компенсированным типом плацентарного кровотока были определены в группу высокого риска по развитию ПЭ и ЗРП. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по данным осложнениям. Пациентки с декомпенсированным типом были определены в группу высокого риска по развитию ПР. Дальнейшее ведение беременности осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по ПР. Среди пациенток 4 группы, включенных в дополнительное проспективное исследование исходы беременности и родов распределились следующим образом: в группе с компенсированным типом кровотока по данным комплексного УЗИ в 19-21 неделю беременности (43 пациентки) у 35 (81,39%) беременность закончилась

самостоятельными своевременными родами, у 8 пациенток (18,60%) выполнено кесарево сечение. Среди осложнений второй половины беременности у 19 пациенток (44,18%) выявлена умеренная ПЭ, у 6 пациенток (13,95%) – ЗРП, выявленная после 32 недель, у 7 (16,27%) - артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет был диагностирован у 5 пациенток (11,62%), у 6 пациенток (13,95%) – осложнений второй половины беременности не наблюдалось. Показаниями к операции кесарево сечение в данной группе явились: вторичная слабость родовой деятельности -2 случая, тазовое предлежание -1 случай, крупный плод -1 случай, острая гипоксия плода – 2 случая. У пациенток с декомпенсированным типом плацентарного кровотока исходы беременности и родов выглядели следующим образом: у 1 пациентки (16,66%) беременность закончилась самостоятельными своевременными родами, у 1 пациентки (16,66%) преждевременные роды в 34 недели, у 4 пациенток (66,66%) выполнено кесарево сечение. Показаниями к операции кесарево сечение в данной группе явились: дистресс – синдром плода -2 случая, тяжелая ПЭ -1 случай, рубец на матке и желание пациентки – 1 случай. Пациентки с дистресс-синдромом плода родоразрешены путем операции кесарево сечение в 36 и 37 недель. Пациентка с тяжелой ПЭ в 38 недель. Пациентка с рубцом на матке родоразрешена путем операции кесарево сечение в 39 недель. Среди осложнений второй половины беременности у 1 пациентки - тяжелая ПЭ (16,66%), у 2 пациенток (33,33%) – ЗРП, выявленные до 32 недель, у 1 (16,66%) – ЗРП, выявленная после 32 недель, у 2 (33,33%) – преждевременные роды.

Динамика развития сосудистого дерева отражает состояние плаценты на различных сроках беременности. Плацентарная дисфункция, в большинстве случаев лежащая в основе преэклампсии, синдрома задержки роста плода и преждевременных родов, обусловлена патологическими изменениями плацентарного сосудистого русла и изменением кровообращения в сосудистом дереве плаценты. Таким образом, ультразвуковое исследование в 19–21 неделю беременности с вычислением показателей состояния кровотока в сосудах стволочной ворсины позволяет прогнозировать развитие гестационных осложнений,

ассоциированных с плацентарной дисфункцией. Повышение максимальной систолической скорости на фоне снижения показателей сосудистого сопротивления характерно для активного ангиогенеза, который в свою очередь характеризует проявление компенсаторно-приспособительных процессов сосудистого русла плаценты на фоне развития плацентарной дисфункции. Снижение максимальной систолической скорости при снижении показателей сосудистого сопротивления может свидетельствовать о выраженном патологическом состоянии плацентарного кровотока и процессах декомпенсации.

Таким образом подводя итоги диссертационной работы, можно отметить, что к факторам, неблагоприятно влияющим на формирование плацентарного кровотока, в первую очередь относится уровень содержания прогестерона в крови, который регулирует баланс проангиогенных и ангиогенных факторов, что обеспечивает физиологические процессы плацентации с самых ранних этапов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют подтвердить необходимость ультразвукового исследования гемодинамики желтого тела при диагностике ранних осложнений беременности. Изменение характера кровотока по периферии желтого тела является информативно значимым маркером ранних осложнений беременности, ассоциированных с дефицитом содержания прогестерона.

Динамика развития сосудистого дерева отражает состояние плаценты на различных сроках беременности. Плацентарная дисфункция, в большинстве случаев лежащая в основе преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов, обусловлена патологическими изменениями плацентарного сосудистого русла и изменением кровообращения в сосудистом дереве плаценты. Таким образом, ультразвуковое исследование в 19–21 неделю беременности с вычислением показателей состояния кровотока в сосудах стволочной ворсины позволяет прогнозировать развитие гестационных осложнений, ассоциированных с плацентарной дисфункцией. Повышение максимальной систолической скорости на фоне снижения показателей сосудистого сопротивления характерно для активного ангиогенеза, который в свою очередь характеризует проявление компенсаторно-приспособительных процессов сосудистого русла плаценты на фоне развития плацентарной дисфункции. Снижение максимальной систолической скорости при снижении показателей сосудистого сопротивления может свидетельствовать о выраженном патологическом состоянии плацентарного кровотока и процессах декомпенсации.

ВЫВОДЫ

1. Формирование системы мать-плацента-плод в ранние сроки беременности на фоне угрозы прерывания, ассоциированной с дефицитом прогестерона, проходит в условиях снижения PIGF и повышения VEGF, без изменений проангиогенных факторов.

2. Ультразвуковыми критериями функциональной активности желтого тела являются: диаметр более 20 мм, сплошное сосудистое кольцо по периферии желтого тела, низкие показатели сосудистого сопротивления и высокая максимальная систолическая скорость в сосудах желтого тела ($MCC > 22$ см/с, $PI < 2,1$, $IR < 0,4$).

3. При проведении ультразвукового исследования с применением технологии SMI определены три типа плацентарной гемодинамики в зависимости от полученных показателей кровотока в сосудах стволочной ворсины котиледона центральной части плаценты: физиологический ($MCC = 11-16$ см/с, $PI > 0,75$, $IR > 0,53$), компенсированный ($MCC > 16$ см/с, $PI = 0,65-0,73$, $IR < 0,45$) и декомпенсированный ($MCC < 10$ см/с, $PI > 0,7$, $IR > 0,57$). Возникновение компенсированного и декомпенсированного типов ассоциировано с развитием преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов.

4. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов комплексного ультразвукового исследования желтого тела.

5. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока.

Практические рекомендации

1. Для оценки риска развития угрозы прерывания беременности показано проведение ультразвукового исследования желтого тела с применением технологии сверхточной сосудистой визуализации для определения интенсивности сосудистой сети по периферии желтого тела и внутри него, изучения диаметра желтого тела, а также исследования индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), и максимальной систолической скорости (МСС) в сосудах по периферии желтого тела.

2. В целях профилактики и предотвращения развития ранних гестационных осложнений следует руководствоваться разработанным нами алгоритмом (Рисунок 1, Приложение), который включает УЗИ желтого тела с исследованием параметров кровотока в сосудах желтого тела для выбора конкретной тактики ведения беременности.

3. С целью прогнозирования развития осложнений второй половины беременности, таких как преэклампсия, ЗРП и преждевременные роды, следует проводить в сроке 19-21 недель беременности УЗИ состояния гемодинамики плацентарного кровотока с применением технологии сверхточной сосудистой визуализации с вычислением индекса резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ), и максимальная систолическая скорость (МСС) в сосудах стволовой ворсины котиледона центральной части плаценты.

4. В целях профилактики и предотвращения развития гестационных осложнений второй половины беременности следует руководствоваться разработанным нами алгоритмом (Рисунок 2, Приложение). Пациенток с компенсированным и декомпенсированным типом плацентарного кровотока целесообразно относить в группу риска по развитию преэклампсии, ЗРП и преждевременным родам, с последующим пересмотром тактики ведения беременности.

Приложение

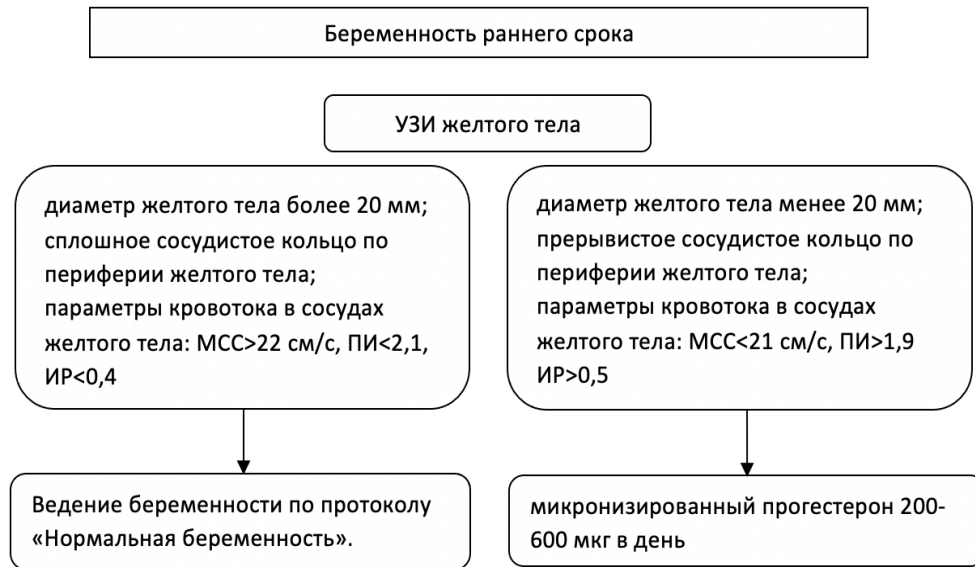


Рис. 1. Алгоритм ведения пациенток в первом триместре беременности с учетом результатов УЗИ желтого тела

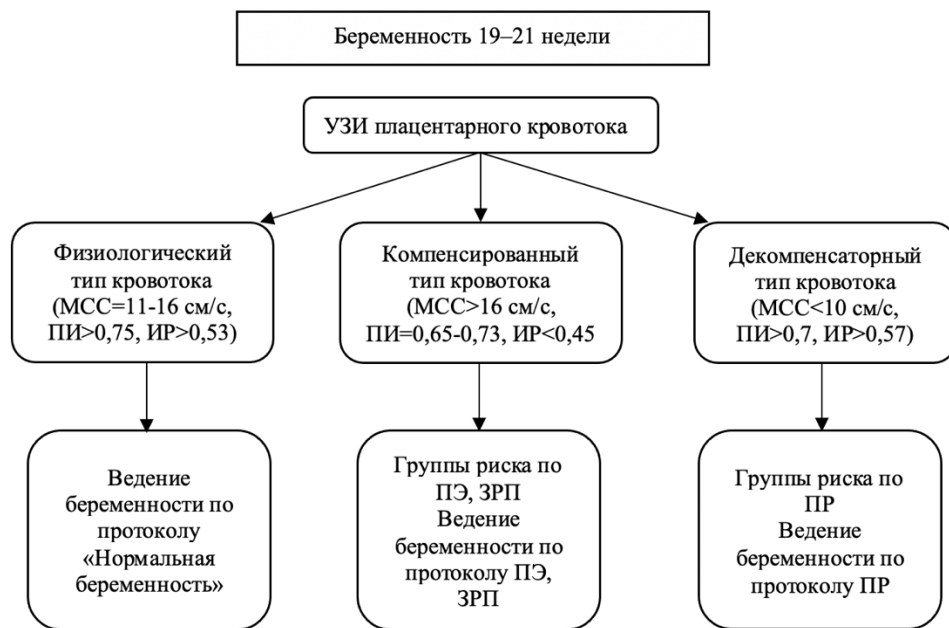


Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток во второй половине беременности с учетом типа плацентарного кровотока

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗРП – задержка роста плода

ИР – индекс резистентности

МСС – максимальная систолическая скорость

ПР – преждевременные роды

ПЭ – преэклампсия

ПИ – пульсационный индекс

СДО – систоло – диастолическое отношение

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

PIGF – плацентарный фактор роста

PIBF – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

sFlt – растворимым рецептором 1 васкуло-эндотелиального фактора роста

SMI – ультразвуковой технологии высокоточной визуализации микрососудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба государственной статистики. Рождаемость, смертность и естественный прирост [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://gks.ru/folder/313/document/70761>.
2. Аракчеева, О.В. Современная демографическая ситуация в Российской Федерации: региональный аспект / О.В. Аракчеева, И.Ю. Кривдина // Успехи современного естествознания. – 2020. – № 11. – С. 39–44.
3. Послание Президента Федеральному Собранию. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/62582>.
4. Национальная стратегия действий в интересах женщины на 2017—2022 годы. Распоряжение правительства РФ от 8 марта 2017 г. №410-р.
5. Савельева, Г. М. Мой взгляд на современное состояние акушерства и перинатологии / Г.М. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – № 19(2). – С. 7-13.
6. Радзинский, В. Е. Портрет современной пациентки. Ориентиры современности / В.Е. Радзинский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – № 20(6). – С. 7-11.
7. Fleming, T.P. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences / T.P. Fleming, A.J. Watkins, M.A.Velazquez, K.M. Godfrey // Lancet. – 2018. – V.391(10132). – P. 1842-1852.
8. Артымук, Н.В. Эффективность прекоцепционной подготовки у женщин с потерей беременности в ранние сроки / Н.В. Артымук, И.Н. Носкова, О.А. Тачкова // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С. 83–92.
9. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8. – С. 4–10.
10. Зенкина, В.Г. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации / В.Г. Зенкина, В.А. Сахоненко, И.С. Зенкин // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6.

11. Краснополский, В.И. Формирование и патология плаценты / В.И. Краснополский. – М.: Медицина, 2007. – 112 с.
12. Милованов, А.П. Цитотрофобластическая инвазия — важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности / Ф.П. Милованов // Архив патологии. – 2019. – №81(4). – С. 5-10.
13. Воеводин, С.М. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев // Гинекология. – 2017. – №4. – С. 50-52.
14. Пестрикова, Т.Ю. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, В.А. Ткаченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т.20. – №1. – С. 5-15.
15. Di Renzo, G.C. Progesterone: History, facts, and artifacts. Best Practice & Research / G.C. Di Renzo, V. Tosto, V. Tsibizova // Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2020. V.69. – P. 2-12.
16. Wahabi, H.A. Progestogen for treating threatened miscarriage / H.A. Wahabi, A.A. Fayed, S.A. Esmaeil, K. Bahkali // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – V.8.
17. Piette, P.C.M. The pharmacodynamics and safety of progesterone / P.C.M. Piette // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – V.69. – P. 13-29.
18. Di Renzo, G.C. The role of P4 in maternal and fetal medicine / G.C. Di Renzo, I. Giardina, G. Clerici, A. Mattei, A.H. Alajmi, S. Gerli // Gynecol Endocrinol. – 2012. – V.28. – P. 925-932.
19. Медведев, М.В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник, Ю.В. Шатоха. – М.: Реальное время, 2018. – 200 с.
20. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар, 2020. – 704 с.
21. Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / Э. Мерц. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 720 с.

22. Абухамад, А. Ультразвуковая диагностика аномалий развития плода в первом триместре беременности. / А. Абухамад, Р. Шауи. – М.: Видар, 2019. – 384 с.
23. Ni, J. Three-dimensional 3D ultrasound combined with power Doppler for the differential diagnosis of endometrial lesions among infertile women. / J. Ni, B. Han, J. Liang, F. Wang // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2019. – V.145(2). – P. 212-8.
24. Wang, J. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a meta-analysis and subgroup analysis. / J. Wang, F. Xia, Y. Zhou, X. Wei, Y. Zhuang, Y. Huang // J. Ultrasound Med. – 2018. – V.37(1). – P. 149-63.
25. Nakashima, K. The Difference between Conventional Doppler and New Advanced Doppler (Superb Micro-Vascular Imaging) and Contrast Harmonic Ultrasound and Contrast SMI on Breast Ultrasound / K. Nakashima // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2017. – V.43. – S38.
26. Зубарев, А.Р. Новые ультразвуковые технологии в ангиологии. Руководство для врачей / А.Р. Зубарев. – М.: Стром, 2017. – 144 с.
27. Стрижаков, А. Н. Патофизиология плода и плаценты / А.Н. Стрижаков, Л.Д. Белоцерковцева, Е.В. Тимохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.
28. Анохин, П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Медицина, 1974. – 446 с.
29. Сидорова, И.С. Акушерство и гинекология: Учебник в 4 кн. / И.С. Сидорова, А.И. Ищенко, Н.А. Никитина. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2019. – 408 с. – кн. 1.
30. Айламазян, Э.К. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии / Э.К. Айламазян. – СПб.: Н-Л, 2012. – 176 с.
31. Афанасьев, Ю. Гистология, эмбриология, цитология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Б.В. Алешин. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 800 с.
32. Диндяев, С.В. Медицинская эмбриология: учебник и практикум для вузов / С.В. Диндяев, С.Ю. Виноградов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Юрайт, 2020. – 347 с.

33. Пальцев, М.А. Молекулярные механизмы заболеваний репродуктивной системы (лекционные очерки) / М.А. Пальцев, Э.К. Айламазян, И.М. Кветной и др. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 256 с.
34. Бурлев, В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2016. – Т.22. – №6. – С. 8-17.
35. Соколов, Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты / Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56. – № 3. – С. 129–133.
36. Kaufmann, P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy / P. Kaufmann, T.M. Mayhew, D.S. Charnock-Jones // Placenta. – 2004. – Vol. 25. – P. 114–126.
37. Милованов, А.П. Морфогенез плаценты человека во I триместре беременности / А.П. Милованов, Л.М. Ерофеева, Н.В. Александрович // Морфология. – 2011. – Т. 139. – №2. – С. 72-76.
38. Савельева, Г.М. Оценка кровотока в системе мать-плацента-плод в ранние сроки беременности и внутриматочного кровообращения в прегравидарном периоде / Г.М. Савельева, О.Б. Панина, Е.Ю. Бугеренко и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 1. – С. 73-79.
39. Милованов, А.П. Строение плаценты человека во II и III триместрах беременности / А.П. Милованов, Л.М. Ерофеева, Н.В. Александрович // Морфология. – 2012. – Т. 142. – №5. – С. 64-67.
40. Brosens, I. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 204. – P. 193-201.
41. McMaster-Fay, R.A. Uteroplacental vascular syndromes: Theories, hypotheses and controversies / R.A. McMaster-Fay // Clin. Obstet. Gynecol. Reprod. Med. – 2018. – V. 4(6). – P. 4-5.
42. Смирнова, Т.Л. Плацента. Этапы развития / Т.Л. Смирнова // Вестник Чувашского университета. – 2009. – №2. – С. 73–79.
43. Соснина, А.К. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных

- репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – №65(3). – С. 43-51.
44. Binder, J. De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications / J. Binder, C. Monaghan, B. Thilaganathan, S. Carta, A. Khalil // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – V. 52(1). – P. 60-65.
45. Петрова, М.Б. Морфологические изменения плаценты женщин при фетоплацентарной недостаточности и урогенитальных инфекциях в анамнезе / М.Б. Петрова, Е.А. Харитоновна, Н.В. Павлова, Н.В. Костюк // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – Т. 17. – №5-6. – С. 104-111.
46. Щеголев, А.И. Клиническая значимость поражений плаценты / А.И. Щеголев, В.Н. Серов // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – №3. – С. 54-62.
47. Приходько, Н.Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности / Н.Г. Приходько // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2019. – №74. – С. 111-118.
48. Stepan, H. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. / H. Stepan, M. Hund, T. Andraczek // *Hypertension*. – 2020. – V. 75(4). – P. 918-926.
49. Herraiz, I. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration / I. Herraiz, E. Simon, P.I. Gomez-Arriaga, J.M. Martinez-Moratalla, A. Galindo // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – V. 16(8). – P. 19009-26.
50. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010 – 536 с.
51. Доброхотова, Ю. Э. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации / Ю.Э. Доброхотова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 144 с.
52. Радзинский, В.Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под редакцией В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: «Медиабюро Статус Презенс», 2020. – 800 с.

53. Solano, M.E. Steroids, Pregnancy and Fetal Development / M.E. Solano, P.C. Arck // *Front. Immunol.* – 2020. – V.10. – P.3017.
54. Carp, H.J.A. Progestogens and pregnancy loss / H.J.A. Carp // *Climacteric.* – 2018. – V. 21(4). – P. 380-384.
55. Lim, M.K. Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women / M.K. Lim, C.W. Ku, T.C. Tan, Y.H.J. Lee, J.C. Allen, N.S. Tan // *Sci. Rep.* – 2020. – V. 10(1). – P. 3840.
56. Bogdan, A. PIBF positive uterine NK cells in the mouse decidua / A. Bogdan, G. Berta, J. Szekeres-Bartho // *Journal of Reproductive Immunology.* – 2017. – V. 119. – P. 38-43.
57. Schumacher, A. Human Chorionic Gonadotropin-Mediated Immune Responses That Facilitate Embryo Implantation and Placentation / A. Schumacher, A.C. Zenclussen // *Front. Immunol.* – 2019. – V. 10. – P. 2896.
58. Haas, D.M. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology / D.M. Haas, T.J. Hathaway, P.S. Ramsey // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – V. 11. – CD003511.
59. Greene, M.F. Progesterone for threatened abortion. / M.F. Greene // *New England Journal of Medicine.* – 2019. – V. 380(19). P. 1867–1868.
60. Saccone, G. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials / G. Saccone, C. Schoen, J.M. Franasiak, R.T. Scott, V. Berghella // *Fertility and Sterility.* – 2017. – V. 107. – P. 430-438.
61. Ong, S. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies / S. Ong, G. Lash, P. Newton-Baker // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2000. – V.14. –P. 969-980.
62. Иванов, А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез / А.Н. Иванов, М.О. Куртукова, И.О. Бугаева, А.Н. Иванов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 5.

63. Шамитова, Е.Н. Механизмы и факторы ангиогенеза / Е.Н. Шамитова, И.С. Сымулова, М.М. Леванова, Э.А. Кашеварова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9. – С. 30-34.
64. Chen, D.B. Regulation of placental angiogenesis. / D.B. Chen, J. Zheng // Microcirculation. – 2013. – V. 21(1). – P. 15-25.
65. Dymara-Konopka, W. Angiogenic Imbalance as a Contributor of Preeclampsia / W. Dymara-Konopka, M. Laskowska, A. Blazewicz // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2018. – V. 19(10). – P. 797-815.
66. Сакварелидзе, Н.Ю. Фетоплацентарный ангиогенез при преэклампсии. Клинико-морфологические аспекты / Н.Ю. Сакварелидзе, С.Г. Цахилова, В.С. Мурадова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 28. – С. 6–11.
67. Доброхотова, Ю.Э. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Макаров, Е.Ю. Лысюк и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – №2. – С. 16-23.
68. Белоцерковцева, Л.Д. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Д.П. Телицын // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – №3(33). – С. 6-12.
69. Sahay, A.S. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae / A.S. Sahay, A.T. Jadhav, D.P. Sundrani, et al. // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2018. – 438. – P. 141-152.
70. Claesson-Welsh, L. VEGF receptor signal transduction - A brief update / L. Claesson-Welsh // Vascular Pharmacology. – 2016. – V. 86. – P. 14-17.
71. Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональные характеристики и роль в гестационном процессе / О.В. Павлов, С.А. Сельков. — СПб.: Эко-Вектор, 2018. – 223 с
72. Сухих Г.Т. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1. – С. 128-36.
73. Соколов, Д.И. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты / Соколов Д.И., Сельков С.А. – СПб.: Н-Л, 2012. – 208 с.

74. Nejabati, H.R. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. Review / H.R. Nejabati, Z. Latifi, T. Ghasemnejad, A. Fattahi, M. Nouri // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33. – P. 668-674.
75. Melincovici, C.S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / C.S. Melincovici, A.B. Bosca, S. Susman // *Romanian journal of morphology and embryology.* – 2018. – V. 59(2). – P. 455-467.
76. Яковлева, Н.Ю. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности / Н.Ю. Яковлева, Е.Ю. Васильева, Е.С. Шелепова и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – №8. – С. 49-53.
77. Yusuf, A.M. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review / A.M. Yusuf, A. Kahane, J G.Ray // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2018. – V. 40. – N. 5. – P. 618-626.
78. Рудюк, Л.А. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца / Л.А. Рудюк, О.С. Решетникова // *Архив патологии.* – 2019. – №81(4). – С. 33-38.
79. Курцер, М.А. Клиническое обоснование определения соотношения sFlt-1/PlGF с целью раннего выявления и оценки степени тяжести преэклампсии / М.А. Курцер, М.Б. Шаманова, О.В. Синицина и др. // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – №11. – С. 114-20.
80. Piette, P. The history of natural progesterone, the never-ending story / P. Piette // *Climacteric.* – 2018. – V. 21(4). – P. 308-314.
81. Федотчева, Т.А. Клиническое применение прогестинов и механизмы их действия: Настоящее и будущее (Обзор) / Т.А. Федотчева // *Современные технологии в медицине.* – 2021. – №13(1). – С. 93-108.
82. Di Renzo, G.C. Progesterone in normal and pathological pregnancy / G.C. Di Renzo, I. Giardina, G. Clerici, E. Brillo, S. Gerli // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* – 2016. – V. 27. – N. 1. – P. 35-48.

83. Сидельникова, В.М. Неполноценная лютеиновая фаза в клинике невынашивания беременности / В.М. Сидельникова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. – 2008. – №3.
84. Джалилова, А.Н. Роль недостаточности лютеиновой фазы в структуре привычного невынашивания беременности / А.Н. Джалилова, С.Ш. Какваева, Б.М. Айсаева // Акушерство и гинекология. – 2020. – №4. – С. 71-72.
85. Labartaab E. Progesterone use in assisted reproductive technology / E. Labartaab, C. Rodriguezac // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – V. 69. – P. 2-12.
86. van der Linden, M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles / M. van der Linden, K. Buckingham, C. Farquhar, J.A.M. Kremer, M. Metwally // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – V. 7. – CD009154.
87. Griesinger, G. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction / G. Griesinger, H. Tournaye, N. Macklon et al. // Reproductive Biomedicine Online. – 2019. – V. 38(2). – P. 249-259.
88. Mesen, T.B. Progesterone and the Luteal Phase / T.B. Mesen, S.L. Young // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 2015. – V. 42(1). – P. 135-151.
89. De Tarso, S.G.S. Follicle vascularity coordinates corpus luteum blood flow and progesterone production / S.G.S. de Tarso, G. Gda, S.T. Bashir, et al. // Reprod. Fertil. Dev. – 2017. – V. 29(3). – P. 448-457.
90. Meidan, R. The Life Cycle of the Corpus Luteum / R. Meidan. – Switzerland: Springer, 2017. – 283 p.
91. Woad, K. Luteal Angiogenesis / K. Woad, R.S. Robinson // Theriogenology. – 2016. – V. 86(1). – P. 221-8.
92. Henriquez, S. Estrogen metabolites in human corpus luteum physiology: differential effects on angiogenic activity / S. Henriquez, P. Kohen, X. Xu et al. // Fertil. Steril. – 2016. – V. 106(1), P. 230-237.
93. Гаоворонский, И.В. Функциональная анатомия женских половых органов и репродуктивная физиология женщины: учебное пособие для студентов

- медицинских вузов / И.В. Гайворонский, Д.И. Гайворонских, Г.И. Ничипорук и др. – СПб: СпецЛит, 2020. – 71 с.
94. Вольфф, М. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / М. Вольфф, П. Штуте. – М.: МЕД пресс-информ, 2017. – 512 с.
 95. Hirata, R. Potential role of hCG in apoptosis of human luteinized granulosa cells / R. Hirata, T. Hojo, M. Sano et al. // The Journal of reproduction and development. – 2015. – V. 61(1). – P. 67-73.
 96. Casarini, L. Two Hormones for One Receptor: Evolution, Biochemistry, Actions, and Pathophysiology of LH and hCG / L. Casarini, D. Santi, G. Brigante, M. Simoni // Endocrine Reviews. – 2018. – V. 39. – P. 549–592.
 97. Адамян, Л.В. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия / Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, С.Ф. Торубаров // Проблемы репродукции. – 2021. – №27(1). – С. 39-45.
 98. Young, S.L. Effect of randomized serum progesterone concentration on secretory endometrial histologic development and gene expression / S.L. Young, R.F. Savaris, B.A. Lessey et al. // Human Reproduction. – 2017. – V. 32(9). – P. 1903–1914.
 99. Boynukalin, F.K. Measuring the serum progesterone level on the day of transfer can be an additional tool to maximize ongoing pregnancies in single euploid frozen blastocyst transfers / F.K. Boynukalin, M. Gultomruk, E. Turgut, et al. // Reprod Biol Endocrinol. – 2019. – V. 17(102). – P. 1-8.
 100. Lek, S. Validation of serum progesterone <35 nmol/L as a predictor of miscarriage among women with threatened miscarriage / S.M. Lek, C.W. Ku, J.C. Allen, R. Malhotra, N.S. Tan // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2017. – V. 17 (1). – P. 78-84.
 101. Chang, C.W. Human trophoblast stem cell: real or not real? / C.W. Chang, M.M. Parast // Placenta. – 2017. – V. 60. – S57-S60.
 102. Милованов, А.П. Эмбриохориальная недостаточность: анатомо-физиологические предпосылки, обоснование, дефиниции и патогенетические механизмы / А.П. Милованов // Архив патологии. – 2014. – №76(3). – С. 4-8.
 103. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 170 с.

104. Боровкова, Е.И. Самопроизвольный выкидыш: состояние изученности вопроса / Е.И. Боровкова, И.В. Мартынова // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 52-56.
105. Шешукова, Н.А. Этиопатогенетические варианты спонтанного выкидыша / Н.А. Шешукова, Е.И. Боровкова, О.В. Большакова // Гинекология. – 2014. – №16(2). – С. 84-8.
106. Гуменюк, Е.Г. Этиологические аспекты неразвивающейся беременности / Е.Г. Гуменюк, Т.Л. Кормакова, А.В. Карпеченко и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №4 – С. 71-72.
107. Ордиянц, И.М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему / И.М. Ордиянц, С.С. Барабашева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №3(21). – С. 92–96.
108. Адамян, Л.В. Выкидыши в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая // Проблемы репродукции. – 2018. – №24(S6). – С. 338–57.
109. Батрак, Н.В. Факторы риска привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – №21(4). – С. 37-41.
110. Szekeres-Bartho, J. Прогестагены и иммунология / J. Szekeres-Bartho, A.E. Schindler // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2019. – №60. – С. 17-23.
111. Манухин, И.Б. Лечение угрожающего выкидыша препаратами микронизированного прогестерона и дидрогестерона (результаты многоцентрового открытого проспективного сравнительного неинтервенционного исследования) / И.Б. Манухин, Ю.Э. Доброхотова, В.М. Кулешов и др. // Проблемы репродукции. – 2018. – №24(3). – С. 34–42.
112. Радзинский, В.Е. Прогестерон и репродуктивные потери / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, О.С. Побединская, Е.В. Зыков // Акушерство и гинекология. – 2017. – №8. – С. 109-14.

113. Stanek, J. Histological features of shallow placental implantation unify early-onset and late-onset preeclampsia / J. Stanek // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2019. – V. 22(2). – P. 112-122.
114. Boss, A.L. Placental formation in early pregnancy / A.L. Boss, L.W. Chamley, J.L. James // *Hum Reprod Update.* – 2018. – V. 24(6). – P. 750-760.
115. Thilaganathan, B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter / B. Thilaganathan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – V. 49. – P. 7-9.
116. Зефирова, Т.П. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т.П. Зефирова, М.Е. Железнова // *Consilium medicum.* – 2018. – №20(6). – С. 46-49
117. Толибова, Г.Х. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия / Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Э.К. Айламазян, И.Ю. Коган // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2019. – №68(1). – С. 5-12.
118. Доброхотова, Ю.Э. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, Е.И. Боровкова, З.С. Зайдиева, В.С. Скальная // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – №5. – С. 125-32.
119. Муравьев, А.В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия / А.В. Муравьев, В.П. Михайлов, И.А. Тихомирова // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – №2. – С. 90-100.
120. Воронцова, З.А. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской соматической патологии / З.А. Воронцова, О.Д. Жилиева, А.С. Гурев // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2018. – Т.25. – №3. – С.34-43.
121. Байкулова, Т.Ю. Морфофункциональные особенности плацент у первородящих повторнобеременных женщин / Т.Ю. Байкулова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – №2. – С. 128-132.
122. Sukhikh, G.T. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia / G.T. Sukhikh, M.M. Ziganshina, N.V. Nizyaeva et al. // *Placenta.* – 2016. – V. 43. – P. 69-76.

123. Колобов, А.В. Морфогенез плаценты человека и ее морфофункциональное состояние при патологии беременности / А.В. Колобов // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2015. – №11. – С.32-36.
124. Щеголев, А.И. Синцитиотрофобласт ворсин плаценты в норме и при преэклампсии / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин, В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С.21-28.
125. Щеголев, А.И. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при задержке роста плода / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин, В.Н. Серов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №4. – С. 12–18.
126. Низяева, Н.В. Ультраструктурные и иммуногистохимические особенности плаценты при преэклампсии в сочетании с задержкой роста плода / Н.В. Низяева, Э.Ю. Амирасланов, Н.А. Ломова и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. – №11. – С. 97-106.
127. Di Renzo, G.C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth / G.C. Di Renzo, L.C. Roura, F. Facchinetti, et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – V. 24(5). – P. 659-67.
128. Sperling, R. Obstetrics and Gynecology / R. Sperling, 2020. – 400 p.
129. Доброхотова, Ю.Э. Особенности экспрессии мРНК гена прогестерониндуцированного блокирующего фактора в плаценте при преждевременных родах / Ю.Э. Доброхотова, Д.Ю. Трофимов, А.И. Щеголев и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – №7. – С.62-67.
130. Савельева, Г.М. Акушерство: Национальное руководство / Г.М. Савельева - изд 2-е., перераб. и доп. – М.:«Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019. – 1080 с.
131. Доброхотова, Ю.Э. Плацентарная недостаточность: современный взгляд / Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе, П.А. Кузнецов, П.В. Козлов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 64 с.
132. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность / А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: Офорт. – 2014. – 239 с.

133. Сидорова, И.С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017—2018 гг. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, Е.В. Гусев // Акушерство и гинекология. – 2020. – №1. – С. 119-127.
134. Башмакова, Н.В. Ангиогенные ростовые факторы и патогенез преэклампсии / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян, Г.Н. Чистякова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №5 – С. 7-12.
135. Орлов, А.В. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода / А.В. Орлов, Е.И. Кудинова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – №4. – С. 4-10.
136. Волкова, Е.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е.В. Волкова, Ю.В. Копылова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – №7(2). – С. 29–33.
137. Zeisler, H. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine et al. // N. Engl. J. Med. – 2016. – V. 374(1). – P. 13-22.
138. Graupner, O. sFlt-1/PlGF ratio for the prediction of the time of delivery / O. Graupner, S.M. Lobmaier, J.U. Ortiz et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – V. 298. – P. 567–577.
139. Suzuki, H. Increased serum levels of sFlt-1/PlGF ratio in preeclamptic women with onset at <32 weeks compared with ≥ 32 weeks / H. Suzuki, C. Hirashima, S. Nagayama et al. // Pregnancy Hypertension. – 2018. – V. 12. – P. 96-103.
140. Rusly, D.K. Increase of PlGF (placental growth factor) level after administration of dydrogesterone in pregnancy / D.K. Rusly, K. Sumapradja, R. Rajuddin, K. Hasballah. In: The 6th Congress Of The Asia Pacific Initiative On Reproduction (Aspire 2016). Jakarta.
141. Иванец, Т.Ю. Роль соотношения растворимых FMS-подобной тирозиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных

- технологий / Т.Ю. Иванец, Н.Е. Кан, В.Г. Тютюнник, Ю.В. Беззубенко, Р.Р. Ибрагимов // Акушерство и гинекология. – 2018. – №3. – С. 37-43.
142. Нефедова, Н.А. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н.А. Нефедова, О.А. Харлова, Н.В. Данилова и др. // Архив патологии. – 2016. – №2. – С. 55–62.
143. Ульянина, Е.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода / Е.В. Ульянина, И.Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – №2. – С. 220-223.
144. Третьякова, Т.Б. Роль полиморфных вариантов гена сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF-A в формировании неразвивающейся беременности / Т.Б. Третьякова, Н.В. Башмакова, Н.С. Демченко // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 33-37.
145. Phipps, E.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E.A. Phipps, R. Thadhani, T. Benzing, S.A. Karumanchi // Nat Rev Nephrol. – 2019. – V. 15(5). – P. 275-289.
146. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, И.В. Савенкова, К.Ф. Дамирова, Х. Хаддад // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – №27(4). – С. 27-37.
147. Белоусова, В.С. Преждевременные роды: при-чины, патогенез, тактика / В.С. Белоусова, А.Н. Стрижаков, О.А. Свитич и др. // Акушерство и гинекология. – 2020. – №2. – С. 82-7.
148. Lee A.C. Small babies, big numbers: global estimates of preterm birth / A.C. Lee, H. Blencowe, J.E. Lawn // Lancet Glob Health. – 2019. – V. 7(1). – e2–e3.
149. Baiyang, S. Early pregnancy immune profile and preterm birth classified according to uteroplacental lesions / S. Baiyang, W.T. Parks, N.S. Hyagriv et al. // Placenta. – 2020. – V. 89. – P. 99-106.
150. Morgan, T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review / T.K. Morgan // Am. J Perinatol. – 2016. – V. 33(3). – P. 258–66.

151. Monaghan, C. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment / C. Monaghan, J. Binder, B. Thilaganathan, J. Morales-Rosello, A. Khalil // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – V. 52(1). – P. 72-7.
152. Brown, D.L. ACR Appropriateness Criteria ® First Trimester Vaginal Bleeding / D.L. Brown, A. Packard, K.E. Maturen // *Journal of the American College of Radiology.* – 2018. – V. 15(5S). – S69-S77.
153. Abramowicz, J.S. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Official statement on the safety / J.S. Abramowicz, G. Kossoff, K. Marsal et al. // *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* – 2003. – V. 21(1). – 100.
154. Barnett, S.B. WFUMB symposium on safety of ultrasound in medicine. Conclusions and recommendations on thermal and non-thermal mechanisms for biological effects of ultrasound / S.B. Barnett // *Ultrasound Med Biol.* – 1998. – V. 24(S1). – P. 8.
155. Савельева, Г.М. Оценка кровотока в системе мать-плацента-плод в ранние сроки беременности и внутриматочного кровообращения в прегравидарном периоде / Г.М. Савельева, О.Б. Панина, Е.Ю. Бугеренко и др. // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2012. – №1. – С. 73-79.
156. Poon, L. Re: Prediction of early- and late-onset pregnancy-induced hypertension using placental volume on three-dimensional ultrasound and uterine artery Doppler / T. Arakaki, J. Hasegawa, M. Nakamura et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – V. 45(5). – P. 539-543.
157. Abuhamad, A. First trimester ultrasound diagnosis of fetal abnormalities / A. Abuhamad, R. Chaoui. – Wolters Kluwer. – 2018. – 384 p.
158. Воеводин, С.М. Эхографические предикторы критического состояния у плода / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – №6. – С. 62-66.
159. Campbell, S. Ultrasound evaluation in female infertility: Part 2, the uterus and implantation of the embryo / S. Campbell // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2019. – V. 46(4). – P. 697-713.
160. Нагайцева, Е.А. Анализ частоты возникновения плацентарной недостаточности по данным ультразвукового исследования у пациенток после ЭКО

- и у женщин со спонтанно наступившей беременностью / Е.А. Нагайцева, Н.С. Серова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – №79(3). – 117-126.
161. Huppertz, B. Trophoblast Invasion: Remodelling of Spiral Arteries and Beyond / B. Huppertz In: Saito S. (eds) Preeclampsia. Comprehensive gynecology and obstetrics. – Singapore: Springer, 2018. – V. 4. – P. 47-62.
162. Wang, J. Association between endometrial/subendometrial vasculature and embryo transfer outcome: a meta-analysis and subgroup analysis / J. Wang, F. Xia, Y. Zhou, X. Wei, Y. Zhuang // J. Ultrasound Med. – 2018. – V. 37(1). – P 149-63.
163. Холин, А.М. Трехмерная энергетическая доплеровская оценка васкуляризации плацентарного ложа в прогнозировании преэклампсии в первом триместре / А.М. Холин, З.С. Ходжаева, А.И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2018. – №2. – С. 36-43.
164. Nicolaides, K.H. The fetal medicine foundation / K.H. Nicolaides. – 2017. – Available from: <https://fetalmedicine.org>.
165. Иакашвили, С.Н. Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия / С.Н. Иакашвили, П.М. Самчук // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – №17(6). – С. 44-48.
166. Law, L W. Which ultrasound or biochemical markers are independent predictors of small-for-gestational age? / L.W. Law, T.Y. Leung, D.S. Sahota, L.W. Chan, T.Y. Fung, T.K. Lau // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009. – V. 34(3). – P. 283–287.
167. Воеводин, С.М. Плацентарная дисфункция у ВИЧ-инфицированных беременных / С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.И. Щеголев, Ю.Г. Пархоменко // Акушерство и гинекология. – 2018. – №9. – С. 41-7.
168. Ярыгина, Т.А. Методика проведения скринингового исследования в первом триместре беременности с расчетом риска развития преэклампсии и задержки роста плода по алгоритму Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) / Т.А. Ярыгина, Р.С. Батаева // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – №4. – С. 77-88.

169. Huijuan, H. The Role of Blood Flow in Corpus Luteum Measured by Transvaginal Two-Dimensional and Three-Dimensional Ultrasound in the Prediction of Early Intrauterine Pregnancy Outcomes / H. Huijuan, M. Xinhai, M. Yuqin, Z. Yuqing, B. Zhang // *Frontiers in Farmacology*. – 2019. – V. 10. – P. 767.
170. Collins S.L. Rapid calculation of standardized placental volume at 11 to 13 weeks and the prediction of small for gestational age babies / S.L. Collins, G.N. Stevenson, J.A. Noble, L. Impey // *Ultrasound Med Biol*. – 2013. – V. 39(2). – P. 253–260.
171. De Tarso, S.G.S. Follicle vascularity coordinates corpus luteum blood flow and progesterone production / S.G.S. de Tarso, G. Gda, S.T. Bashir, et al. // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2017. – V. 29(3). – P. 448-457.
172. Baerwald, A.R. The shape and function of the corpus luteum during the human menstrual cycle / A.R. Baerwald, G.P. Adams, R.A. Pierson // *Ultrasound Obstetrician Gynecol.* – 2005. – V. 25. – P. 498-507.
173. Поморцев А.В. Прогнозирование неблагоприятного исхода беременности для плода на основании ультразвуковой оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур / А.В. Поморцев, Ю.Ю. Дьяченко, Ю.В. Грушевская // *Кубанский медицинский вестник*. – 2017. – №24(6). – С. 110-115.
174. Zhang, T. Clinical analysis of transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasound on early intrauterine pregnancy of corpus luteum / T. Zhang, X.Y. Lin, W.M. Zhong, et al. // *Hainan Med. J.* – 2006. – V. 27(16). – P. 2661-2664.
175. De Wit, M.C. Prenatal and postnatal findings in small for gestational age fetuses without structural ultrasound anomalies at 18-24 weeks / M.C. De Wit, M.I. Srebniak, M. Joosten // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – V. 49(3). – P. 342-348.
176. Schreurs, C.A. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / C.A. Schreurs, M.A. do Boer, M.W. Heymans // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – V. 51(3). – P. 313-322.
177. Иванова, Л.А. Возможности ультразвуковой диагностики хронической плацентарной недостаточности / Л.А. Иванова, Т.Н. Трофимова, С.Г. Григорьев // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2017. – №2(8). – С. 20-25.

178. Sovio, U. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the pregnancy outcome prediction (POP) study: a prospective cohort study / U. Sovio, I.R. White, A. Dacey // *Lancet*. – 2015. – V. 386. – P. 2089-2097
179. Figueras, F. An integrated approach to fetal growth restriction / F. Figueras, E. Gratacos // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – V. 38. – P. 48-58.
180. Захаров, С.М. Возможности ультразвуковой диагностики структурных нарушений плаценты / С.М. Захаров, М.А. Чечнева, Т.С. Будыкина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2019. – №19(6). – С. 16-22.
181. Bowman, Z.S. Sonographic appearance of the placenta / Z.S. Bowman, A.M. Kennedy // *Curr Probl Diagn Radiol.* – 2014. – V. 43(6). – P. 356-373.
182. Delle Donne, R.D. Reproducibility of placental maturity grade classification using a dynamic ultrasonography / R.D. Delle Donne, E. Araujo-Junior, L.C. Rolo, R.F. Bruns // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – V. 30(8). – P. 987- 989.
183. Gudmundsson, S. Placental pulsatility index: a new, more sensitive parameter for predicting adverse outcome in pregnancies suspected of fetal growth restriction / S. Gudmundsson, K. Flo, G. Ghosh, T. Wilsgaard, G. Acharya // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2017. – V. 96(2). – P. 216-222.
184. Jones, T.B. Volumetric determination of placental and uterine growth relationships from B-mode ultrasound by serial area-volume determinations / T.B Jones, R.R. Price, S.J. Gibbs // *Invest Radiol.* – 1981. – V. 16(2). – P. 101–106.
185. Metzenbauer, M. Three-dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters / M. Metzenbauer, E. Hafner, D. Hoefinger, K. Schuchter, G. Stangl et al. // *Placenta*. – 2001. – V. 22(6). – P. 602–605.
186. Pellaers, D. Assessment and validation of a novel three-dimensional power Doppler VOCAL sonobiopsy technique / D. Pellaers, V. Schiffer, G. Gruiskens, S. Van Kuijk, C. Ghossein et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – V. 50 (S1). – P. 210–210.
187. Hafner, E. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced

- hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population / E. Hafner, M. Metzenbauer, D. Hofinger et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. – V. 27(6). – P. 652–657.
188. Ni, J. Three-dimensional 3D ultrasound combined with power Doppler for the differential diagnosis of endometrial lesions among infertile women / J. Ni, B. Han, J. Liang, F. Wang // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. V. 145(2). P. 212-8.
189. Холин, А.М. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа / А.М. Холин, К.Т. Муминова, Т.М. Нагоев, З.С. Ходжаева, А.И. Гус // *Акушерство и гинекология.* – 2018. – №8. – С. 56-65.
190. Binder, J. De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications / J. Binder, C. Monaghan, B. Thilaganathan, S. Carta, A. Khalil // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2018. – V. 52(1). – P. 60-65.
191. Kazutaka, N. The Difference between Conventional Doppler and New Advanced Doppler (Superb Micro-Vascular Imaging) and Contrast Harmonic Ultrasound and Contrast SMI on Breast Ultrasound / N. Kazutaka // *Ultrasound in Medicine and Biology.* – 2017. – V. 43. – S38.
192. Machado, P. A Novel Microvascular Flow Technique: Initial Results in Thyroids / P. Machado, S. Segal, A. Lyshchik, F. Forsberg // *Ultrasound Q.* – 2016 – V. 32(1). – P. 67-74.
193. Hasegawa, J. SMI for imaging of placental infarction / J. Hasegawa, N. Suzuki // *Placenta.* – 2016. – V. 47. – P. 96-98.
194. Hasegawa, J. Application of superb micro-vascular imaging (SMI) in obstetrics / J. Hasegawa, H. Yamada, E. Kawasaki, T. Matsumoto, S. Takahashi, N. Suzuki // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – V. 31. – P. 261-263.
195. Sainz, J.A. Study of the Development of Placental Microvasculature by Doppler SMI (Superb Microvascular Imaging): A Reality Today / J.A. Sainz, J. Carrera, C. Borrero et al. // *Ultrasound Med Biol.* – 2020. – V. 46(12). – P. 3257-3267.

196. Mack, L.M. Characterization of placental microvasculature using superb microvascular imaging / L.M. Mack, J.M. Mastrobattista, R. Gandhi // J Ultrasound Med. – 2019. – V. 38. – P. 2485-2491.
197. Ikoma, D., Hulteen, L., Holden, J. Threshold progesterone level of 25 ng/ml to sustain pregnancy in first trimester in women with history of infertility or miscarriage / D. Ikoma, L. Hulteen, J. Holden // Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. – 2018. – V. 4(1). – P. 1-3.