

РАДЮШКИНА Екатерина Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Парейшвили Виолетта Васильевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Тетелютина Фаина Константиновна

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Каткова Надежда Юрьевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России и на сайте: www.niimid.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время бесплодие остается одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства, как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах (Аругтюнян Н.А. и соавт., 2015; Башмакова Н.В. и соавт., 2015; Шестакова О.В., Тетелютина Ф.К., 2016; Pandey S. et al., 2012).

Наиболее частой патологией среди эндокринного бесплодия у женщин является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), составляя в структуре эндокринных нарушений бесплодного брака 55,2%-94,0% (Кузнецова И.В. и соавт., 2013; Адамян Л.В. и соавт., 2015; Шестакова И.Г. и соавт., 2015; Legro R.S. et al., 2013; Erin K.V. et al., 2015; Lebbi I., 2015).

Основным способом восстановления фертильности у больных с СПКЯ в настоящий момент следует считать вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в результате применения которых достигается беременность в конкретном цикле стимуляции овуляции. В понятие ВРТ входят методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также зачатие естественным путем в результате проведения различных методик индукции овуляции, в том числе хлортианизена кломифена цитратом в качестве терапии первой линии (Журавлева Ю.А., 2011; Лизнева Д.В. и соавт., 2014; Адамян Л.В. и соавт., 2015).

Успехи, достигнутые в диагностике и лечении бесплодия, обусловленного СПКЯ, привели к увеличению числа беременностей и родов у данного контингента пациентов. Однако, лечение бесплодия можно считать эффективным и оправданным не только при наступлении беременности, но при её благополучном течении, при получении здорового, полноценного потомства, ибо приоритетной задачей акушерства является безопасное материнство и «здоровый старт жизни» будущих поколений (Глинкина Ж.И. и соавт., 2014; Башмакова Н.В., Цывьян П.Б., 2015; Назаренко Т.А., 2016).

Изучение особенностей течения индуцированных беременностей имеет важное практическое значение в связи с высокой частотой осложнений гестационного периода, перинатальной заболеваемости и смертности (Александрова Н.В., 2013).

Степень разработанности темы исследования

Течение беременности, родов, состояние новорожденных при эндокринном бесплодии широко освещают данные литературы (Александрова Н.В., 2013; Башмакова Н.В. и соавт., 2015; Fauser B. et al., 2012; Nelissen E.C. et al., 2012, 2013). Однако, в доступных публикациях отсутствует исчерпывающая информация о течении беременности по триместрам в зависимости от метода её наступления при СПКЯ, об оценке экстраэмбриональных структур в ранние сроки гестации, о состоянии

формирующегося плацентарного комплекса. Между тем, особую актуальность в программе различных методик ВРТ приобретают проблемы развития беременности по триместрам, поскольку благополучное её течение, особенно в I триместре, является залогом благоприятного исхода гестационного процесса в целом.

В органах репродуктивной системы женщин и мужчин стали обнаруживаться белки, специфичные для плаценты. Особый интерес представляют плацентарные белки, изучение которых началось с открытия в 1970 году Ю.С. Татариновым и В.Н. Масюкевичем явления синтеза трофобласт-специфического бета-гликопротеина (ТБГ). Роль плацентарных белков в вопросах регуляции функции репродуктивной системы и установления диагностической и прогностической ценности их показателей для практического акушерства и гинекологии широко освещено в работах Л.В. Посисеевой и соавт., (1991, 2006, 2008, 2015); Радзинского В.Е. и соавт.,(2005).

Исследованию особенностей течения и исходов индуцированных беременностей, определению плацентарных белков в ранние сроки для прогноза осложнений и перинатальных исходов у женщин с СПКЯ, беременность которых наступила в результате ВРТ, посвящается настоящая работа.

Цель исследования: на основании изучения состояния системы «мать-плацента-плод» у женщин с синдромом поликистозных яичников при беременности, наступившей в результате различных методик ВРТ, разработать прогностические критерии осложнений беременности и перинатальной патологии.

Задачи исследования

1. Дать сравнительную оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья, течения беременности и родов, состояния новорожденных у женщин с СПКЯ при беременности, наступившей с помощью индукции овуляции хлортианизена кломифена цитратом и после ЭКО и переноса эмбриона.
2. Определить у женщин с синдромом поликистозных яичников, беременность которых наступила в результате различных методик ВРТ, содержание в периферической крови белков беременности и гормонов (плацентарного альфа-1-микроглобулина; трофобласт-специфического бета-гликопротеина; специфического альфа-2-микроглобулина (гликоделина); ассоциированного с беременностью протеина А; альфа-фетопротеина; β -хорионического гонадотропина; эстриола, прогестерона, плацентарного лактогена) в течение беременности.
3. Выявить особенности маточно-плодово-плацентарного кровотока и состояния плода по триместрам беременности методом УЗ-доплерометрии у женщин с СПКЯ, беременность которых наступила в результате различных методик ВРТ.

4. Установить характер состояние системы ПОЛ в III триместре, гемостаза в динамике гестации у женщин с СПКЯ при беременности, наступившей в результате различных методик ВРТ.
5. Разработать прогностические критерии осложнений гестации, перинатальной патологии у женщин с СПКЯ, беременность которых наступила в результате различных методик ВРТ.

Научная новизна исследования

1. Показано, что у беременных женщин с СПКЯ отмечается высокая частота гестационных осложнений и перинатальной патологии новорожденных, более выраженная при беременности, наступившей после стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом.
2. Впервые установлены особенности белково-синтезирующей и гормональной функций плаценты, экстраэмбриональных структур, становление маточно-плацентарного кровотока у женщин с СПКЯ в I триместре беременности:
 - независимо от метода ВРТ отмечено значительное снижение в периферической крови уровней ПАМГ-1, РАРР-А, гликоделина, повышение уровня ТБГ в 7-8 недель с последующим его снижением в 10-12 недель;
 - выявлено повышение содержания β -ХГ при беременности, наступившей вследствие стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом;
 - у пациенток с СПКЯ угроза раннего выкидыша сопровождается ранним маловодием, нарушением кровотока в маточных артериях, тахикардией эмбриона, наиболее выраженными при беременности, наступившей вследствие стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом.
3. Выявлено повышение уровня АФП в периферической крови у пациенток с СПКЯ во II триместре беременности, особенно при беременности, наступившей вследствие стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом.
4. Во II и III триместрах беременности у пациенток с СПКЯ нарушение гормональной функции фето-плацентарного комплекса проявляется снижением содержания в периферической крови плацентарного лактогена и эстриола, а у пациенток с беременностью, наступившей вследствие стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом, также снижением уровня прогестерона.
5. Установлено, что у беременных женщин с СПКЯ беременность сопровождается склонностью к гиперкоагуляции в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза.

Теоретическая и практическая значимость работы

У женщин с СПКЯ при беременности, наступившей вследствие ВРТ, определена связь между низким содержанием гликоделина и ПАМГ-1, высоким уровнем β -ХГ в I триместре, высоким уровнем ТБГ в 7-8 недель и низким – в 10-12 недель и развитием угрозы прерывания беременности в поздние сроки, плацентарной недостаточности и перинатальной патологии ЦНС у новорожденных.

Предложены прогностические критерии осложнений беременности у женщин с СПКЯ, а именно: развития угрожающего прерывания беременности в поздние сроки, плацентарной недостаточности и перинатальной патологии ЦНС у новорожденных.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (ректор д.м.н., проф. Е.В. Борзов), ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор д.м.н., доц. А.И. Малышкина) и ГУЗ «Родильный дом № 1» г. Тулы им. В.С. Гумилевской (главный врач Е.С. Макарова).

Проведено наблюдение и обследование 158 беременных женщин с СПКЯ, начиная с 4-6 недель гестации, вставших на учет в женских консультациях. У 83 женщины с СПКЯ беременность была достигнута с помощью индукции овуляции КЦ по поводу ановуляторного бесплодия, у 75 женщин с СПКЯ беременность наступила с помощью ЭКО и переноса эмбриона в полость матки при безуспешности консервативного лечения. Данная попытка ЭКО была первой у 30 (40,0%), второй – у 22 (29,33%), третьей – у 23 (30,67%) женщин. Контрольную группу составили 30 практически здоровых беременных женщин с ненарушенной репродуктивной функцией. Индукция овуляции проводилась КЦ стандартной схемой с 5-го по 9-ый день менструального цикла. ЭКО у пациенток II группы проводилось с применением «короткого» протокола индукции суперовуляции (ИСО) с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона – цитротид 0,25 мг подкожно с 5-6 дня начала стимуляции при достижении одного доминантного фолликула 15 мм или двух фолликулов по 13-14 мм до момента введения хорионического гонадотропина.

Беременность спонтанно прервалась в I триместре у 55 пациенток (34,8%): в 30 наблюдениях (36,1%) из 83 после стимуляции КЦ и в 25 (33,3%) из 75 после ЭКО. Эти пациентки были исключены из дальнейшего наблюдения и обследования

Критериями отбора пациенток в клинические группы послужили: наличие в анамнезе бесплодия, обусловленного СПКЯ по критериям The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004, а именно: ановуляция или олигоовуляция, клинические проявления гиперандрогении по шкале ложной мужественности (шкала Ферримана-Голлвея), поликистозная морфология яичников по

данным ультразвукового исследования (более 11 фолликулов от 2 до 9 мм в диаметре в каждом яичнике), фертильность мужа, беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: ЭКО, индукции овуляции.

Критериями исключения пациенток из клинических групп послужило бесплодие, обусловленное другими факторами.

Критериями включения женщин в контрольную группу явились: нормальное течение настоящей одноплодной беременности, наличие регулярного менструального цикла, отсутствие СПКЯ и бесплодия, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов в анамнезе.

Таким образом, в проспективное исследование вошли 133 беременные в сроках гестации 4-41 неделя. Первую группу составили 53 женщины с СПКЯ и беременностью после индукции овуляции КЦ, вторую – 50 с СПКЯ после ЭКО, контрольную – 30 без СПКЯ. Исход беременности прослежен у всех 133 пациенток.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, наружное и внутреннее акушерское исследование, полное клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование, кардиотокографию.

Лабораторные методы

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь из кубитальной вены. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию плацентарного белка ПАМГ-1 набором фирмы «Диагностика» г. Москва, трофобластического β_1 -гликопротеина (ТБГ) – набором реагентов ТБГ-ИФА БЕСТ, гликоделина – набором реагентов АМГФ-Фертитест-М. Указанные белки определяли в 7-8 и в 9-12 недель беременности. В эти же сроки в сыворотке крови радиоиммунологическим анализом определяли β -ХГ с использованием тест систем «DELFIAGreehCG β kit» производства WallacOy, Mustionkatu 6, FI-20750 Turcu, Finland; содержание PAPP-A плазмы крови – твердофазным двухшаговым иммунофлуоресцентным методом тест-системой «DELFIAGreehCG β kit» и «DELFIAPAPP-A» производства WallacOy, Mustionkatu 6, FI-20750 Turcu, Finland в 11-12 и 13-14 недель беременности. В 16-20 недель беременности методом радиоиммунологического анализа с помощью наборов «Амир-кард» определяли уровень АФП. Определение содержания в периферической крови эстриола (Э), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ) проводилось в 14, 26-28, 33-34 недели беременности радиоиммунологическим методом с помощью наборов «Diamera» (Италия).

Свободнорадикальные процессы и антиоксидантную активность определяли

методом индуцированной хемилюминесценции (ХЛ) в сыворотке крови на приборе «БХЛ-07» (фирма «Медозон», Нижний Новгород, Россия) при сроке гестации 28-34 недели.

Оценка сосудисто-тромбоцитарное звена гемостаза включала: подсчет количества тромбоцитов на гематологическом автоматическом анализаторе Micros ES 60 (Франция); определение спонтанной и индуцированной ристомицином, коллагеном, аденозиндифосфатом агрегации тромбоцитов на анализаторе агрегации тромбоцитов Биола LA220 (Москва, Россия). Исследование коагуляционного звена гемостаза проводилось на автоматическом коагулометре STA Compact (Diagnostica Stago).

Ультразвуковое исследование в 7-12, 21-27, 33-36 недель проводили прибором ProsoundL10 Aloka (Япония). В эти же сроки изучали маточно-плодово-плацентарную гемодинамику по данным УЗ-доплерометрии.

После 33 недель оценку реактивности сердечно-сосудистой системы плода осуществляли при помощи кардиотокографа Sonicaid Team Care Oxford с компьютерным анализом по критериям Dawes/Redman и оценкой по балльной системе W. Fischer.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. В зависимости от типа распределения данных оценивали достоверность различий между показателями независимых выборок по непараметрическому критерию U Манна-Уитни, Kolmogorov-Smirnov или по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических данных принимался равным 0,05.

Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ Statistica 6,0 Stat Soft. Для оценки прогностических возможностей методов исследования с помощью программы Med Calc v. 9.3.7.0. проведен ROC-анализ с определением AUC (area under the ROC-curve), чувствительности (Ч), специфичности (СП). Для оценки факторов риска рассчитывался относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ – 95%) с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин с СПКЯ беременность и роды после ВРТ имеют более осложненное течение по сравнению с беременностью и родами у пациенток без СПКЯ; дети, родившиеся в результате этих беременностей, чаще имеют перинатальную патологию в раннем неонатальном периоде. При индукции беременности КЦ частота осложнений выше, чем у женщин, беременности которых наступили после ЭКО.

2. Гормональная функция фето-плацентарного комплекса, белково-синтетическая функция плаценты, состояние маточно-плацентарного кровотока, система гемостаза у женщин с СПКЯ при беременности, наступившей в результате ВРТ, отличаются от показателей при физиологической беременности.
3. Уровень белков «зоны» беременности и плацентарных гормонов в I триместре гестации у пациенток с СПКЯ позволяет прогнозировать угрожающий поздний выкидыш, плацентарную недостаточность, перинатальную патологию новорожденных.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» Медицинский институт при реализации образовательных программ для врачей акушеров-гинекологов, ординаторов.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы представлены на итоговых конференциях научного общества студентов и молодых ученых, научно-практических конференциях с приглашением профильных кафедр медицинских ВУЗов с интернет – трансляцией, на межрегиональных научно-практических конференциях, на VI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2011), на II и III Всероссийских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием в ФГБУ ВО ИвГМА Минздрава России и ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (2009-2017, 12 докладов).

Публикации: по теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 7 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов научных исследований.

Личное участие автора

Диссертационная работа представляет собой самостоятельный труд автора. Автором лично проводился отбор беременных в группы согласно критериям включения и исключения, обследование беременных. Заполнялись карты обследования, проводилась статистико-математическая обработка полученных данных, анализ и описание

полученных результатов. Сформулированы выводы, основные положения и практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 199 страницах машинописного текста; содержит введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель включает 269 источника, в том числе 165 отечественных и 104 иностранных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 17 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток первой группы составил $32,9 \pm 3,2$ года, второй – $34,57 \pm 4,39$ года, контрольной – $33,4 \pm 2,8$ года без достоверных различий между группами.

По данным литературы (Подзолкова Н.Н. и соавт., 2016; De Zegher F. et al., 2009) формирование синдрома поликистозных яичников может начинаться в антенатальном периоде развития женщины и фактором риска прогрессирования указанного синдрома является низкая масса девочки при рождении. Наши исследования показали, что низкая масса тела матерей при рождении имела место у всех пациенток с СПКЯ ($p_{I,II-K} < 0,001$, $OR_{I,II-K}$ 1,9, 95% ДИ 1,508-2,497; $p_{I-K} < 0,001$, OR_{I-K} 3,8, 95% ДИ 2,229-6,516; $p_{II-K} < 0,001$; OR_{II-K} 2,4, 95% ДИ 1,682-3,342).

Долгиева Л.У. (2010), указывает, что соматической патологией страдают от 37,7 до 66,8% женщин с СПКЯ. По нашим данным, все женщины I, II и контрольной групп перенесли инфекционно-воспалительные заболевания. Детские инфекции (эпидемический паротит, корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина) достоверно чаще встречались у пациенток I и II групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что, повысило риск развития СПКЯ в этой когорте женщин в 1,8 раза ($OR_{I,II-K}$ 1,8, 95% ДИ 1,013-2,149; OR_{II-K} 1,6, 95% ДИ 1,059-2,297). Эндокринопатии (диффузный эндемический зоб, нарушение жирового обмена) имели место у 24,5% женщин I группы, у 34,0% – II и 3,33% в контрольной группе ($p_{I,II-K} < 0,02$; $p_{I-K} < 0,02$; $p_{II-K} < 0,01$). Сердечно-сосудистой патологией достоверно чаще страдали пациентки I – 35,85% и II групп – 34,0% по сравнению с контролем – 3,33% ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; $p_{I,II-K} < 0,001$), что согласуется с данными литературы (Журавлёва Ю.А., 2010).

Позднее менархе отмечалось у 54,4% женщин I и II групп ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; $p_{I,II-K} < 0,001$). Нарушение менструальной функции по типу олигоменореи встречались у 91 (88,4%) женщины I и II групп, тогда как в контроле такой патологии не было ($p_{I,II-K} < 0,02$;

$p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$). Опсоменореей страдали 40 пациенток I группы (75,5%) и 44 (88,0%) – II, в контрольной группе этой патологии не было ($p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$). Воспалительные заболевания половых органов перенесли 30,1% женщин I и II групп ($p_{I-k} < 0,05$; $p_{II-k} < 0,02$; $p_{I, II-k} < 0,01$) (OR_{I-II-k} 3,9, 95% ДИ 1,094-13,729).

Первичное бесплодие имело место у 43,4% женщин I группы и 60,0% – II ($p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$). Вторичное бесплодие отмечалось у 56,6% пациенток первой группы и 40,0% – II группы ($p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$). Пациентки контрольной группы бесплодием не страдали.

Самопроизвольные выкидыши в анамнезе были у 60,0% женщин I группы и 80,0% – II ($p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$), неразвивающиеся беременности – в 33,33% у женщин I группы и в 20,0% – II ($p_{I-k} < 0,01$; $p_{II-k} < 0,05$; $p_{I, II-k} < 0,001$). Своевременными родами закончились беременности лишь у 2 (6,67%) обследованных I группы, в контроле у всех 12 повторнобеременных женщин были своевременные роды ($p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$).

При анализе течения беременности в зависимости от технологии ВРТ отмечено, что при индукции беременности КЦ частота осложнений была выше, чем у женщин, беременность которых наступила после ЭКО. Угрожающий выкидыш на ранних сроках у женщин I группы имел место в 2 раза чаще, чем у пациенток II группы и в 12,2 раза чаще, чем в группе контроля (OR_{I-II} 2,0, 95% ДИ 1,41-2,917; OR_{I-k} 12,2, 95% ДИ 3,17-46,72). У женщин II группы угрожающий выкидыш на ранних сроках осложнял беременность в 6 раз чаще, чем в группе контроля (OR_{II-k} 6,0, 95% ДИ 1,508-23,88). В целом угроза прерывания беременности ранних сроков у женщин с СПКЯ (I и II группы) встречалась в 9,2 раза чаще, чем у женщин контрольной группы (OR_{I, II-k} 9,2, 95% ДИ 2,384-35,31).

Угрожающий поздний выкидыш в 4,3 раза чаще имел место у женщин I группы (OR_{I-II} 4,3, 95% ДИ 1,788-10,53) по сравнению со II, что свидетельствовало о более благоприятном течении беременности во II триместре у пациенток II группы.

Угроза преждевременных родов в 22-36 недель была крайне высокой как у женщин I группы (OR_{I-k} 7,4, 95% ДИ 1,876-28,86), так и II (OR_{II-k} 4,8, 95% ДИ 1,185-19,44) по сравнению с контролем. Плацентарная недостаточность при беременности, наступившей после стимуляции овуляции КЦ и после ЭКО во II и III триместрах развилась в 56,6% и 36,0% случаях соответственно ($p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-k} < 0,001$; $p_{II-k} < 0,001$; $p_{I, II-k} < 0,001$). Истмико-цервикальная недостаточность достоверно чаще встречалась в I группе пациенток (OR_{I-II} 4,4, 95% ДИ 1,345-14,41) по сравнению со II группой. Анемия у беременных с СПКЯ диагностировалась в 2,6 раз чаще, чем у женщин контрольной группы (OR_{I, II-k} 2,6, 95% ДИ 1,014-6,775). Относительный риск развития анемии у женщин I группы по сравнению с

группой контроля составлял 2,8 (95% ДИ 1,067-7,508). Преэклампсия средней тяжести была выявлена у 13 (24,5%) женщин I группы, у 10 (20,0%) пациенток II, в контрольной группе преэклампсии не было ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,01$; $p_{I,II-K} < 0,001$). У 6 (11,3%) пациенток I группы течение беременности осложнилось гестационным сахарным диабетом, развившимся во II и III триместрах беременности. Преждевременные роды произошли у 9 (17,0%) женщин I группы и у 3 (6,0%) – II. В группе контроля преждевременных родов не было. Осложнения в родах были зарегистрированы у 46 (44,7%) женщин I и II групп, в группе контроля – у 6 (20,0%) женщин ($p_{I,II-K} < 0,01$) ($OR_{I-II} - 1,8$, 95% ДИ 1,108-2,824; $OR_{I-K} - 2,8$, 95% ДИ 1,332-6,012; $OR_{I,II-K} - 2,2$, 95% ДИ 1,058-4,719). Оперативное родоразрешение в I группе проведено у 50 (94,3%) пациенток, во II группе – у 50 (100,0%), что было достоверно чаще, чем в группе контроля ($p_{I-II} < 0,02$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; $p_{I,II-K} < 0,001$; $OR_{I-K} 8,9$, 95% ДИ 3,058-26,2; $OR_{I,II-K} 9,3$, 95% ДИ 3,182-27,15), что согласуется с мнением Л.У. Долгиевой (2010).

Всего родилось 133 ребенка (соответственно по группам 53, 50 и 30 детей).

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 35 до 41 недели. 44 новорожденных (83,0%) I группы были доношенными, 9 (17,0%) – недоношенными. Во II группе своевременно родились 47 (94,0%) детей, преждевременно – 3 (6,0%). В контрольной группе 100,0 % детей были доношенными (30 человек). Средняя масса доношенных новорожденных в I группе беременных составила $2594,0 \pm 69,1$ г, в группе беременности, наступившей после ЭКО, – $3061,5 \pm 75,9$ г, в группе контроля – $3566,0 \pm 58,0$ ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). Средняя масса новорожденных, родившихся с помощью ЭКО, была выше, чем при индукции беременности КЦ ($p_{I-II} < 0,001$). Средняя масса детей I и II группы была достоверно ниже, чем масса детей группы контроля ($p_{I,II-K} < 0,001$). Асфиксию при рождении перенесли только недоношенные дети пациенток I группы. Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза, как самые ранние признаки перенесенной антенатальной гипоксии, диагностированы у 15,1% детей I и у 16,0% – II группы, что было достоверно чаще, чем в группе контроля ($p_{I-K} < 0,01$; $p_{II-K} < 0,01$; $p_{I,II-K} < 0,001$). Задержка роста плода достоверно чаще по сравнению с контролем имела место у детей, родившихся от женщин I группы (в 17,0% случаев) ($p_{I-K} < 0,05$). ЗРП во II группе, встречаясь у 12,0% детей, достоверно не отличалась от контроля. В целом синдром задержки роста плода у детей, матери которых страдали СПКЯ, был в 14,6% случаев ($p_{I,II-K} < 0,05$). Достоверно чаще у детей I и II групп по сравнению с контролем диагностировались кардиопатии (6,8%; $p_{I,II-K} < 0,02$), морфофункциональная незрелость (8,7%; $p_{I,II-K} < 0,01$), внутриутробные инфекции: малые формы – катаральный омфалит, конъюнктивит, врожденный везикулез (5,8%; $p_{I,II-K} < 0,02$), геморрагический синдром

(4,8%; $p_{I,II-K} < 0,05$). Количество детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде преобладало у женщин I группы как по сравнению со II группой, так и по сравнению с группой контроля ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). Относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде у детей I группы был в 1,6 раз выше, чем у детей II группы (OR_{I-II} 1,6, 95% ДИ 1,219-2,119), и в 26 раз выше, чем у детей группы контроля (OR_{I-K} 26,0, 95% ДИ 3,78-179,3). Во II группе по сравнению с контролем этот риск составлял 16,2 (OR_{II-K} 16,2, 95% ДИ 2,319-113,2). В целом относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся от женщин с СПКЯ превышал таковой по сравнению с контролем в 21,3 раза (OR_{I,II-K} 21,3, 95% ДИ 3,083-146,6).

Исследования содержания ТБГ и ПАМГ-1 в крови беременных женщин с СПКЯ показали, что на ранних сроках гестации имел место выраженный дисбаланс: высокий уровень ТБГ в 7-8 недель при снижении продукции ПАМГ-1, а с 10-12 недель их явный дефицит. Содержание ТБГ в 7-8 недель составило 12500,0±100 нг/мл в I группе, 8200,0±400 нг/мл во II группе, 6200,0±100 нг/мл в группе контроля: $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,01$; в 10-12 недель – 7000,0±400 нг/мл в I группе, 5000,0±500 нг/мл – во II, 13700±300 нг/мл – в группе контроля: $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,002$. Содержание в сыворотке крови ПАМГ-1 в 7-8 недель составляло 97,0±30,0 нг/мл в I группе, 100,0±45,0 нг/мл – во II, 450,0±10,0 нг/мл – в группе контроля ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,01$); в 10-12 недель – 250,0±30,0 нг/мл в I группе, 120,0±30,0 нг/мл – во II, 800,0±70,0 нг/мл – в группе контроля: $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,01$; $p_{II-K} < 0,001$). Содержание ТБГ и ПАМГ-1, на наш взгляд, свидетельствовало том, что секреторная деятельность децидуальной ткани эндометрия и формирующейся плаценты при угрозе невынашивания у женщин с СПКЯ заметно нарушалась, подчеркивая неполноценную первую волну инвазии трофобласта. Повышенный уровень ТБГ в 7-8 недель беременности отражал стадию функциональной напряженности формирующейся плодовой части плаценты. Уровень ТБГ, по литературным данным, уменьшается в материнской крови при невынашивании беременности ранних сроков. Однако, выраженные изменения протеина в сторону его уменьшения имели место у женщин с инфекцией, «неясным» генезом невынашивания и при «мужском» факторе. В поздние же сроки при всех формах невынашивания уровень ТБГ уменьшался с преобладанием изменений в группах с гиперандрогенией и «неясным» генезом (Л.В. Посисеевой и соавт., 2006).

В настоящее время нет окончательного мнения об уровне содержания β-ХГ и РАРР-А в плазме крови при беременности, полученной с использованием ВРТ. Имеющиеся в литературе данные указывают как на более высокий, так и на сниженный

уровень их содержания (Александрова Н.В., 2012; Krantz D. et al., 2014; Ozdamar O. et al., 2014).

По нашим данным средний уровень β -ХГ у пациенток I группы превышал таковой при физиологической беременности ($p_{I-K} < 0,001$), тогда, как у женщин II группы показатели среднего уровня β -ХГ не отличались от группы контроля. Можно предположить, что гиперфункция яичников, вызванная индуктором овуляции, приводит к нарушению синтеза стероидов желтым телом, свидетельствуя о формировании первичной плацентарной недостаточности при индуцированной КЦ беременности.

Значения МоМ PAPP-A при беременности после стимуляции КЦ и после ЭКО были статистически ниже, чем при самопроизвольной беременности. Данная тенденция была более выраженной в I группе (в 10-12 недель: I группа – 0,55 и II группа – 0,61 против 0,76 в группе контроля, $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; в 13-14 недель: I группа – 0,61 и II группа – 0,69 против 0,96 в группе контроля, $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$), что отражало состояние угрожающего прерывания беременности в I и II группах в конце I, начале II триместров беременности.

Сывороточное содержание гликоделина у женщин I и II групп в 6-7 недель беременности было ниже по сравнению с контролем: в 6-7 недель в I группе – $300,0 \pm 0,7$ нг/мл, во II группе $376,0 \pm 0,1$ нг/мл против $420,5 \pm 0,3$ в группе контроля ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). При этом у женщин I группы по сравнению со II показатели указанного белка отличались более значительным снижением ($p_{I-II} < 0,001$). Показатели содержания гликоделина оставались пониженными в I и II группах по сравнению с контролем ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$) и в 9-11 недель гестации, при этом более сниженным было количество белка в первой группе ($p_{I-II} < 0,001$). На снижение выработки гликоделина при беременности, наступившей у женщин с СПКЯ указывают Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. (2016).

При определении уровня АФП в крови беременных обнаружено, что у женщин I и II групп во втором триместре беременности (16-20 недель), содержание данного белка было в 2,5 раза выше, чем в группе практически здоровых женщин ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). Полученные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о том, что проникновение эмбрионального белка в кровотоки матери значительно больше у женщин с угрозой прерывания беременности при формирующейся дисфункции плаценты.

Для изучения гормональной функции плаценты у наблюдаемых женщин в динамике беременности определяли уровень плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона. Гипосекреция плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона имела место в течение всего срока беременности у пациенток I группы. У пациенток II группы

конец I триместра и II триместр протекали с уровнем гормонов идентичным физиологической беременности.

Наиболее уязвимыми этапами развития беременности являются nidация плодного яйца, имплантация и плацентация (Радзинский В.Е. и соавт., 2009, 2011; Стрижаков А.Н. и соавт., 2012, 2014).

Данные, полученные нами при ультразвуковом исследовании, свидетельствовали о патологическом течении I триместра беременности у обследуемых женщин. Наблюдалось уменьшение амниотической полости (ранее маловодие) у 26 (60,5%) женщин I группы и у 6 (30,0%) – II, достоверно отличаясь между собой и с группой контроля ($p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-K} < 0,02$). У 5 (11,6%) женщин I группы и 2 женщин (10,0%) II группы выявлена неоднородность хориона и наличие гипозоногенных зон различной величины; уменьшение толщины хориона зарегистрировано у 6 (14,0%) женщин I и 2 (10,0%) – II групп. Тахикардия имела место в 20 (46,5%) случаях у пациенток I группы, достоверно отличаясь от группы контроля ($p_{I-K} < 0,05$), и в 5 (25,0%) случаях у пациенток II группы.

По данным доплерометрии индекс резистентности в маточных артериях в сроке 7-12 недель гестации прогрессивно снижался во всех группах обследованных. Более высоким он был у пациенток I группы (в 7 недель: ИР – $0,78 \pm 0,02$; ПИ – $1,8 \pm 0,02$ ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$); в 10 недель: ИР – $0,76 \pm 0,02$; ПИ – $1,63 \pm 0,02$ ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,02$); в 12 недель: ИР – $0,70 \pm 0,06$; ПИ – $1,25 \pm 0,02$ ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$) по сравнению со второй (в 7 недель: ИР – $0,74 \pm 0,02$; ПИ – $1,61 \pm 0,02$ ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$); в 10 недель: ИР – $0,72 \pm 0,02$; ПИ – $1,51 \pm 0,02$; в 12 недель: ИР – $0,67 \pm 0,02$; ПИ – $1,15 \pm 0,01$ ($p_{II-K} < 0,001$)) и контрольной (в 7 недель: ИР – $0,72 \pm 0,05$; ПИ – $1,52 \pm 0,02$; в 10 недель: ИР – $0,70 \pm 0,02$; ПИ – $1,43 \pm 0,06$; в 12 недель: ИР – $0,65 \pm 0,02$; ПИ – $1,03 \pm 0,02$) группами.

На стороне прикрепления хориона (плаценты) ПИ был ниже, чем на противоположной стороне. Асимметрия кровотока имела место во всех группах обследованных. Более выраженной асимметрия была в I группе, разница показателей периферического сопротивления левой и правой маточных артерий превышала 30,0%, тогда как во второй группе была более 20,0%, а в группе контроля составляла лишь 10,0% ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$).

Результаты эхографических исследований в III триместре беременности выявили отставание данных ультразвуковой фетометрии от разработанных нормативных значений у 9 (17,0%) беременных I группы. Первая степень ЗРП имела место у 6 (11,3%) пациенток, вторая – у 3 (5,7%), форма ЗРП была во всех случаях асимметричной ($p_{I-K} < 0,02$). Во II группе ЗРП первой степени асимметричной формы обнаружен у 6 (12,0%) пациенток ($p_{II-K} < 0,02$).

При доплерометрическом обследовании систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточных артериях как в 22-27 недель беременности, так и в 33 – 36 недель было повышенным у пациенток I и II групп по сравнению с группой контроля (22-27 недель: $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; 33-36 недель: $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,05$). Оценка параметров кровотока маточных артерий в I и II группах показала достоверное отличие значений СДО в 33-36 недель беременности ($p_{I-II} < 0,05$), подчеркивая более неблагоприятное состояние кровотока в этих сосудах у пациенток I группы. Повышение сосудистой резистентности в артерии пуповины плода у женщин I и II групп проявлялось со сроков 22–27 недель и было более выраженным у беременных I группы по сравнению со II и контрольной (22-27 недель беременности – ИР $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,001$; 33-36 недель – ИР $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,01$), свидетельствуя о нарушении плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке – IB степени.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы плодов показало, что патологическая вариабельность и изменчивость ЧСС чаще встречались в группах беременных с индуцированной беременностью и с беременностью после ЭКО. Процесс был более выраженным у плодов пациенток I группы. Появление этих признаков позволяло диагностировать нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плодов, состояние их внутриутробной гипоксии.

Интенсивность свободнорадикального окисления и антиоксидантная активность у женщин I и II групп значительно отличались от показателей пациенток контрольной группы. Так, величина интенсивности быстрой вспышки оказалась увеличенной на 29,6% и составляла 140 мВ [125;158] у пациенток I группы против 130 мВ [115;150] пациенток II группы и контрольной: 108 [105;126] ($p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). У женщин I группы светосумма свечения повышалась по сравнению с контрольной группой на 31,7% и соответствовала 1607 мВхсек [1380;1800] против 1220 мВхсек [1175;1341] в группе контроля ($p_{I-K} < 0,001$). У беременных II группы светосумма свечения повышалась по сравнению с контрольной группой на 21,3% и соответствовала 1480 мВхсек [1318;1750] против 1220 мВхсек [1175;1341] ($p_{II-K} < 0,001$). Достоверно отличались показатели величины интенсивности быстрой вспышки ($p_{I-II} < 0,01$) и светосуммы свечения ($p_{I-II} < 0,001$) в I и II группах. Это свидетельствовало о высокой концентрации свободных радикалов – первичных продуктов ПОЛ и активных форм кислорода, инициирующих процесс пероксидации липидов и развитие окислительного стресса в организме беременных I и II групп. При этом патологический процесс большую выраженность имел у беременных I группы.

Что касается антиоксидантной активности по результатам исследований тангенса

угла наклона ($\text{tg}\alpha$) кривой, установлено повышение её на 22,3% по сравнению с контролем у пациенток I группы ($p_{I-K} < 0,001$) и на 11,7% у беременных II группы ($p_{II-K} < 0,01$). По данным тангенса угла наклона кривой антиоксидантная активность была выше у пациенток I группы по сравнению со II ($p_{I-II} < 0,001$). По нашему мнению, выявленное напряжение антиоксидантной системы можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на нейтрализацию агрессивных частиц в условиях окислительного стресса при хронической плацентарной недостаточности, что согласуется с мнением ряда авторов (Каткова Н.Ю. и соавт., 2008; Шалина Р.И. и соавт., 2013).

Длительная гормональная подготовка пациенток к оплодотворению путем ВРТ, гормональная терапия, применяемая для стимуляции суперовуляции и поддержки желтого тела на ранних сроках беременности являются триггерами для возникновения тромбофилических состояний по типу хронической формы ДВС-синдрома (Макацария А.Д. и соавт., 2008; Лузин А.А. и др., 2009; Богачёва Н.А., 2013; Plavsic A., 2014). Тромбофилические нарушения гемостаза приводят к развитию таких акушерских осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гипотрофия плода (Шмаков Р.Г., 2010; Джобава Э.М. и др., 2012).

Сниженные показатели содержания тромбоцитов фиксированы у пациенток с СПКЯ, начиная с I триместра беременности, прогрессивно уменьшались по мере развития гестации.

Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристомидином, коллагеном и аденозиндифосфатом у пациенток I группы превышала показатели беременных II и контрольной групп, подчеркивая функциональную активность тромбоцитов. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении первичной агрегации кровяных пластинок, которая является обратимой. Гиперагрегацию тромбоцитов с ристомидином можно трактовать как показатель повреждения субэндотелия микрососудов (основной мембраны и микроволокон эластина). Усиление агрегации кровяных пластинок с коллагеном характеризует фазу секреции, в процессе которой происходит высвобождение содержимого из альфа- и плотных гранул, что приводит к нарастанию количества активных тромбоцитов (феномен «снежного кома»). Ретракция сгустка у женщин I группы была выше, чем у пациенток II и контрольной групп ($p < 0,005$).

На протяжении всей беременности у женщин с СПКЯ имело место укорочение времени свертывания венозной крови (I триместр: I группа – $5,0 \pm 0,4$ мин, II группа – $5,2 \pm 0,1$ мин, контрольная – $8,4 \pm 0,3$ мин; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; II триместр: I группа – $4,9 \pm 0,3$ мин, II группа – $5,1 \pm 0,1$ мин, контрольная – $6,3 \pm 0,4$ мин; $p_{I-K} < 0,01$; $p_{II-K} < 0,01$; III

триместр: I группа – $4,7 \pm 1,2$ мин, II группа – $6,0 \pm 0,5$ мин, контрольная – $6,1 \pm 0,5$ мин). Укорачивалось активированное время рекальцификации, хотя результаты были достоверными лишь в III триместре беременности между показателями I и контрольной групп (I триместр: I группа – $92,3 \pm 1,6$ с, II группа – $94,1 \pm 1,2$ с, контрольная – $96,1 \pm 1,6$ с; II триместр: I группа – $90,3 \pm 1,5$ с, II группа – $92,3 \pm 1,2$ с, контрольная – $94,5 \pm 1,8$ с; III триместр: I группа – $86,1 \pm 1,6$ с, II группа – $88,5 \pm 1,2$ с, контрольная – $90,7 \pm 1,2$ с; $p_{I-K} < 0,05$). Увеличивался протромбиновый индекс (I триместр: I группа – $108,2 \pm 6,3\%$, II группа – $106,1 \pm 1,5\%$, контрольная – $80,3 \pm 1,1\%$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; II триместр: I группа – $115,1 \pm 1,2\%$, II группа – $114,5 \pm 0,8\%$, контрольная – $87,4 \pm 1,2\%$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; III триместр: I группа – $123,0 \pm 1,8\%$, II группа – $109,8 \pm 1,3\%$, контрольная – $102,11 \pm 1,0\%$; $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). Возрастал уровень фибриногена (I триместр: I группа – $4,0 \pm 0,2$ г/л; II группа – $3,8 \pm 0,1$ г/л; контрольная – $3,5 \pm 0,1$ г/л; $p_{I-K} < 0,05$; $p_{II-K} < 0,05$; II триместр: I группа – $5,0 \pm 0,4$ г/л, II группа – $4,7 \pm 0,5$ г/л, контрольная – $3,8 \pm 0,1$ г/л; $p_{I-K} < 0,02$; $p_{II-K} < 0,02$; III триместр: I группа – $5,4 \pm 0,3$ г/л, II группа – $5,1 \pm 0,1$ г/л, контрольная – $4,5 \pm 0,2$ г/л; $p_{I-K} < 0,02$; $p_{II-K} < 0,02$).

Указанное свидетельствовало о наличии гиперкоагуляционных сдвигов по внешнему и внутреннему путям свертывания, что при ускоренном тромбиновом времени (I триместр: I группа – $13,2 \pm 0,1$ с, II группа – $14,5 \pm 0,2$ с, контрольная – $17,0 \pm 0,1$ с; $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; II триместр: I группа – $12,2 \pm 0,2$ с; II группа – $13,27 \pm 0,11$ с; контрольная – $15,1 \pm 0,1$ с; $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; III триместр: I группа – $11,7 \pm 0,5$ с; II группа – $12,5 \pm 0,11$ с; контрольная – $13,25 \pm 0,1$ с; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$) демонстрировало развитие хронического синдрома внутрисосудистого свертывания.

Наблюдалась субкомпенсация антикоагулянтной системы, активность антитромбина III заметно снижалась (I триместр: I группа – $102,5 \pm 6,66\%$, II группа – $105,1 \pm 1,1\%$, контрольная – $110,4 \pm 1,9\%$; $p_{II-K} < 0,05$; II триместр: I группа – $104,2 \pm 2,3\%$, II группа – $103,7 \pm 1,8\%$, контрольная – $100,25 \pm 1,7\%$; III триместр: I группа – $100,13 \pm 1,3\%$, II группа – $95,0 \pm 1,2\%$, контрольная – $90,0 \pm 1,4\%$; $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,02$).

Проведенный анализ основных параметров системы гемостаза показал, что у женщин с СПКЯ при беременности отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги с отличием основных показателей гемостаза от таковых у женщин с физиологической беременностью. Полученные результаты подтверждают и дополняют сведения о формировании тромбофилического статуса у женщин со склерополикистозными яичниками при беременности. Указанное согласуется с данными других авторов, изучавших параметры гемостаза у беременных с невынашиванием (Канева Ф.М. и соавт., 2012). Своевременное

исследование параметров системы гемостаза, выявление патологической гиперкоагуляции делают возможным проведение рациональной медикаментозной коррекции, направленной на профилактику тромбозов и снижение риска развития осложнений беременности и перинатальной патологии.

Итак, беременность, наступившая вследствие ВРТ у женщин, причиной infertility которых были склерополикистозные яичники, является осложненной и требует определенного комплекса прогностических, диагностических и лечебных мероприятий с учетом нарушений продукции белков «зоны» беременности, гормонального баланса и системы гемостаза.

По данным ROC-анализа для прогноза осложненного течения беременности и состояния новорожденных у женщин со склерополикистозом яичников, а именно: угрожающего позднего выкидыша, плацентарной недостаточности, перинатального поражения ЦНС новорожденных, могут использоваться показатели гликоделина, β -субъединицы хорионического гонадотропина, ПАМГ-1, ТБГ в сыворотке крови матери в I триместре беременности (таблица 1).

Таблица 1

Прогностические критерии осложнений беременности, наступившей у женщин с СПКЯ вследствие ВРТ, и перинатальной патологии новорожденных

Показатель	Нозологическая форма	Чувствительность	Специфичность	AUC
Гликоделин менее или равный 400 нг/мл в 6-7 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	90,0%	90,0%	0,905
Гликоделин менее или равный 950 нг/мл в 9-11 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	85,0%	90,0%	0,915
β -ХГ более 60 нг/мл в 7-8 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	70,0%	80,0%	0,725
ПАМГ-1 менее или равно 300,0 нг/мл в 7-8 недель	Угрожающий поздний выкидыш	80,0%	60,0%	0,665
ТБГ более 8300 нг/мл в 7-8 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	65,0%	75,0%	0,675
β -ХГ более 62,0 нг/мл при сроке беременности 7-8 недель	Плацентарная недостаточность	80,0%	70,0%	0,785
β -ХГ более 44,0 нг/мл при сроке беременности 10-12 недель	Плацентарная недостаточность	90,0%	90,0%	0,925
Гликоделин равный или менее 410,0 нг/мл в 6-7 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	93,7%	75,0%	0,836

Гликоделин равный или менее 980,0 нг/мл в 9-11 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	75,0%	75,0%	0,820
ПАМГ-1 равный или менее 98,0 нг/мл в 7-8 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	70,0%	80,0%	0,800
ПАМГ-1 равный и менее 250,0 нг/мл в 10-12 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей, беременность у которых наступила вследствие индукции овуляции КЦ	90,0%	90,0%	0,965
ПАМГ-1 равный и менее 150,0 нг/мл в 10-12 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей, беременность у которых наступила вследствие ЭКО	90,0%	70,0%	0,840
ТБГ более 6300 нг/мл в 7-8 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	90,0%	75,0%	0,856
ТБГ равный и менее 7800 нг/мл в 10-12 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	80,0%	75,0%	0,750

Так как содержание белков «зоны» беременности в I триместре является информативным показателем развития осложнений беременности и состояния новорожденных, внедрение данных исследований в клиническую практику с прогностической целью позволит существенно улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи при беременностях, наступивших вследствие ВРТ, предотвращая угрозу невынашивания и недонашивания, развитие плацентарной недостаточности, а также перинатальной патологии ЦНС в раннем неонатальном периоде, что будет способствовать снижению детской заболеваемости.

ВЫВОДЫ

1. Медико-биологическими факторами риска развития СПКЯ и бесплодия являются: низкая масса тела матерей при рождении (ОР 1,9), сочетание трёх детских инфекций в анамнезе (корь, скарлатина, эпидемический паротит) (ОР 1,8). У женщин с СПКЯ патология репродуктивной системы проявляется поздним менархе, нарушениями менструального цикла по типу олиго- и опсоменореи, первичным и вторичным бесплодием, воспалительными заболеваниями половых органов. Экстрагенитальная патология выявляется у 100% женщин с СПКЯ и представлена инфекционно-

воспалительными болезнями, ожирением, заболеваниями щитовидной железы, хронической артериальной гипертензией.

2. Наличие СПКЯ при наступившей беременности повышает риск возникновения угрожающего раннего выкидыша (ОР 9,2), угрожающих преждевременных родов (ОР 6,1), анемии (ОР 2,6), перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде (ОР 17,5). У женщин с СПКЯ чаще встречаются невынашивание беременности, истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, хроническая плацентарная недостаточность, задержка роста плода.
3. У пациенток с СПКЯ беременность, наступившая в результате стимуляции овуляции КЦ, протекает более неблагоприятно по сравнению с беременностью после ЭКО: выше риск возникновения угрожающего раннего (ОР 2,0) и позднего выкидыша (ОР 4,3), истмико-цервикальной недостаточности (ОР 4,4). Средняя масса доношенных новорожденных, родившихся после стимуляции овуляции, ниже, чем у новорожденных, родившихся после ЭКО. Относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде у детей после стимуляции овуляции в 1,5 раза выше, чем у детей после ЭКО.
4. Ранние сроки гестации у женщин с СПКЯ характеризуются нарушениями гормонального фона и синтеза плацентарных белков: повышением уровня ТБГ в периферической крови при снижении продукции ПАМГ-1 в 7-8 недель; выраженным дефицитом ТБГ и ПАМГ-1 в 10-12 недель; снижением содержания гликоделина в 6-7 и 9-10 недель. В 16-20 недель беременности у беременных с СПКЯ повышен уровень АФП; снижено содержание плацентарного лактогена в 14 и 33-34 недели беременности и эстриола в 26-28, 33-34 недели; уровень прогестерона снижен только у женщин с беременностью, наступившей после стимуляции овуляции КЦ, в 14 и 33-34 недель беременности.
5. Угроза прерывания беременности у пациенток с СПКЯ в I триместре сопровождается уменьшением объема амниотической полости, наличием хорионита, тахикардии эмбриона, нарушением кровотока в маточных артериях. Во II и III триместрах беременности ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности диагностируются у 49,1% беременных I и у 30,0% – II групп. По данным УЗ-доплерометрии у пациенток I и II групп как в 22-27 недель беременности, так и в 30-36 недель имеют место нарушения маточно-плацентарного кровотока по сравнению с контролем.
6. Беременность у пациенток с синдромом поликистозных яичников сопровождается изменениями в системе гемостаза: увеличением агрегации тромбоцитов,

индуцированной ристомицином, коллагеном и аденозиндифосфатом; укорочением времени свертывания крови, активированного времени рекальцификации, увеличением протромбинового индекса, уровня фибриногена; повышением D-димера, снижением протеина С свободного; укорочением тромбинового времени, снижением антитромбина III.

Исследования свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности у беременных с СПКЯ указывают на развитие окислительного стресса, сопровождающегося повышением антиоксидантной активности.

7. Для прогнозирования угрожающего позднего выкидыша, плацентарной недостаточности, перинатальной патологии ЦНС у новорожденных от женщин с СПКЯ при беременностях, наступивших в результате ВРТ, необходимо в I триместре беременности определять гормоны и белки «зоны» беременности: гликоделин, ПАМГ-1, ТБГ и β -ХГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу высокого риска по развитию склерополикистозных яичников следует относить девочек с массой тела при рождении менее 2575 г, перенесших в детском возрасте корь, скарлатину, эпидемический паротит.
2. Для прогнозирования осложнений беременности и перинатальной патологии у женщин с СПКЯ необходимо исследовать в сыворотке крови содержание белков «зоны» беременности и β -ХГ в I триместре.

Прогностическими критериями угрожающего позднего выкидыша служат: содержание гликоделина 400 нг/мл и менее в 6-7 недель беременности и 950 нг/мл и менее в 9-11 недель; ПАМГ-1 – 300 нг/мл и менее и ТБГ – более 8300 нг/мл в 7-8 недель беременности; содержание β -ХГ – более 60 нг/мл в 7-8 недель беременности.

Для прогноза плацентарной недостаточности могут быть использованы показатели уровня β -ХГ более 62,0 нг/мл в 7-8 недель и более 44,0 нг/мл в 10-12 недель беременности.

Маркерами прогноза перинатального поражения ЦНС у новорожденных выступают содержание гликоделина 410 нг/мл и менее в 6-7 недель и 980 нг/мл и менее в 9-11 недель беременности; ПАМГ-1 – 98 нг/мл и менее в 7-8 недель и 150 нг/мл и менее в 10-12 недель беременности; ТБГ – более 6300 нг/мл в 7-8 недель и равный 7800 нг/мл и менее в 10-12 недель беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций*

1. **Радюшкина, Е.А.** Особенности беременности и родов после ЭКО / Е.А. Радюшкина // Вестник РГМУ. – 2011. – № 1. – С. 37.
2. Парейшвили, В.В. Особенности беременности ранних сроков у женщин с синдромом поликистозных яичников / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Научно-практический журнал Врач-аспирант. – 2013. – № 4.3 (59). – С. 508-512.
3. Парейшвили, В.В. Функциональное состояние плацентарной системы во втором и третьем триместрах беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – № 2 (57). – С. 116-119.
4. **Радюшкина, Е.А.** Нарушения системы гемостаза у беременных с синдромом поликистозных яичников / Е.А. Радюшкина // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2. – С. 76.
5. Парейшвили, В.В. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная активность у беременных с синдромом поликистозных яичников / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина**, О.Г. Ситникова // Трансляционная медицина. – 2016. – № 4. – С. 33.
6. Парейшвили, В.В. Состояние системы «мать-плацента-плод» и течение беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, у женщин со склерополикистозными яичниками / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 123-126.
7. Парейшвили, В.В. Прогностические критерии осложнений гестации и состояния новорожденных по результатам исследований белков «зоны» беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников в I триместре / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.; URL: <https://science-ducation.ru/ru/article/view?:d=26272> (дата обращения: 13.04.2017).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов

1. **Радюшкина, Е.А.** Особенности течения беременности после лечения бесплодия / Е.А. Радюшкина, М.А. Еремина // Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя Науки – 2009». – Иваново, 2009. – С. 31.
2. **Радюшкина, Е.А.** Беременность и роды у женщин после экстракорпорального оплодотворения / Е.А. Радюшкина // Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя Науки – 2010». – Иваново, 2010. – С. 34.
3. **Радюшкина, Е.А.** Плацентарная недостаточность у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Е.А. Радюшкина // Материалы 92-й ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Неделя Науки – 2012». – Иваново, 2012. – С. 26.
4. Парейшвили, В.В. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Материалы Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса «Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике». – М., 2012. – С. 107-108.
5. Парейшвили, В.В. Эхографические критерии течения I триместра беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова: тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – Санкт-Петербург, 2013. – С. 63-64.
6. Парейшвили, В.В. Система гемостаза у беременных с синдромом поликистозных яичников / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // Мать и дитя: материалы XV Всероссийского научного форума. – М., 2014. – С. 144-145.

7. **Радюшкина, Е.А.** Гормонопродуцирующая функция плацентарного комплекса у женщин с синдромом поликистозных яичников во втором и третьем триместрах гестации / Е.А. Радюшкина // *Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека».* – Иваново, 2015. – С. 144.
8. Парейшвили, В.В. Роль препаратов магния в коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: Сб. науч. тр., посв. 35-летию со дня основания института / под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова.* – Иваново: «Изд-во МИК», 2015. – С. 49-53.
9. Парейшвили, В.В. Беременность ранних сроков, достигнутая с помощью индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников / В.В. Парейшвили, **Е.А. Радюшкина** // *Материалы XVII всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2016».* – М., 2016. – С. 82-83.
10. **Радюшкина, Е.А.** Парейшвили, В.В. Гликоделин в прогнозировании осложнений гестации и состояния новорожденных у женщин с синдромом поликистозных яичников / Е.А. Радюшкина, В.В. Парейшвили // *Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека».* Иваново, 2017. – С. 178-180.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП – альфа-фетопротеин
 ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
 ДИ – доверительный интервал
 ЗРП – задержка роста плода
 ИР – индекс резистентности
 КЦ – хлортианизена кломифена цитрат
 ОР – относительный риск
 ПАМГ-1 – плацентарный альфа-1-микроглобулин
 ПИ – пульсационный индекс
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 СДО – систоло-диастолическое отношение
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ТБГ – трофобластический бета – гликопротеин
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
 β-ХГ – бета-хорионический гонадотропин
 РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин А