

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Ивановская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Радюшкина Екатерина Александровна**

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

Акушерство и гинекология – 14.01.01

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
В.В. Парейшвили

Иваново 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ – ЭНДОКРИННЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Восстановление фертильности у больных СПКЯ	13
1.2. Течение индуцированных беременностей и родов	25
1.3. Влияние ВРТ на эмбрион, плод, ребенка	33
1.4. Методы диагностики состояния плода при беременности	38
1.4.1. Данные анамнеза и объективное обследование	38
1.4.2. Определение состояния плода и фетоплацентарного комплекса с помощью ультразвуковой диагностики	39
1.4.3. Антенатальная кардиотокография	39
1.4.4. Гормональный профиль и белки беременности	39
1.4.5. Антиоксидантный стресс	45
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Клинические группы наблюдения	48
2.2. Методы исследования	50
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП	58
3.1. Медико – социальная характеристика женщин исследуемых групп	58
3.2. Клиническое течение беременности и родов у женщин с СПКЯ	70
3.3. Состояние новорожденных у обследованных женщин	85
ГЛАВА 4. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ	91

ГЛАВА 5. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ВО II И III ТРИМЕСТРАХ ГЕСТАЦИИ	102
5.1. Гормонопродуцирующая функция фето – плацентарного комплекса. Белки «зоны» беременности	102
5.2. Ультразвуковая диагностика	107
5.3. Состояние маточно – плодово – плацентарной гемодинамики и функциональная оценка состояния плода по данным УЗ – доплерометри.	110
5.4. Состояние двигательной активности и сердечной деятельности плода по данным кардиотокографии	113
ГЛАВА 6. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	118
ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	127
ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	140
ВЫВОДЫ	167
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	170

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АО – амплитуда осцилляций  
АОСЗ – антиоксидантная система защиты  
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время  
АТ III – антитромбин III  
АФП – альфа-фетопротеин  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии  
ГА – гиперандрогения  
ЗРП – задержка роста плода  
ИР – индекс резистентности  
ИСО – индукция суперовуляции  
КОК – комбинированные оральные контрацептивы  
КЦ – кломифена цитрат  
МНО – Международное нормализованное отношение  
МФ – метформин  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ПАМГ-1 – плацентарный альфа-1-микроглобулин  
ПИ – пульсационный индекс  
ПН – плацентарная недостаточность  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЭ – перенос эмбриона  
СДО – систоло-диастолическое отношение  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
ТБГ – трофобластический бета-гликопротеин  
ХЛ – хемилюминесценция  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение  
ЭКОЯ – электрокаутеризация обоих яичников  
 $\beta$ -ХГ – бета-хорионический гонадотропин  
РАРР-А – ассоциированный с беременностью протеин А

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

В настоящее время бесплодие остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах [14, 42, 154, 234].

Сокращение численности населения РФ рассматривается сейчас как самая большая угроза национальной безопасности России. Прогнозы численности населения России неутешительны: к 2050 году россиян будет на 45 миллионов меньше. Отсутствие воспроизводства населения уже в ближайшем будущем приведет к сокращению трудоспособной доли населения и увеличению людей пенсионного возраста. Это вызовет повышение нагрузки на социальные статьи бюджета, снижение темпов экономического роста, трудности, связанные с комплектованием армии призывниками, и геополитические угрозы для России, в частности такие, как демографические агрессии при огромной протяженности границ на юге и юго-востоке с государствами, имеющими высокий уровень естественного прироста населения [47, 163, 164].

Для того чтобы избежать депопуляции населения России следует кардинально повысить рождаемость.

По данным различных авторов, в России бесплодны 4-6 миллионов супружеских пар, а процент бесплодных браков колеблется от 8 до 19 [61, 83].

В последние десятилетия регистрируется рост женского бесплодия. Так, если в 2007 г. зарегистрировано 485,1 случая женского бесплодия на 100 тыс. женского населения, то в 2011 году – 601,8 случая [16, 87]. По данным литературы, в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8-15%, в Канаде – 17%, в Австралии – 15,4% [30, 59, 80, 82, 165].

В структуре бесплодного брака частота эндокринных нарушений составляет 30-40% [9,111,149,161,202].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой патологией среди эндокринного бесплодия у женщин (55,2%-94,0%) [54, 67, 134, 148, 155, 187, 198, 199,236, 249, 250, 258].

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 [16, 57, 73, 159, 161].

Успехи, достигнутые в диагностике и лечении бесплодия, обусловленного СПКЯ, привели к увеличению числа беременностей и родов у данного контингента пациентов [51, 65].

Однако, лечение бесплодия можно считать эффективным и оправданным не только при наступлении беременности, но при её благополучном течении, при получении здорового, полноценного потомства.

Изучение особенностей индуцированных беременностей имеет важное практическое значение в связи с высокой частотой осложнений течения гестационного периода, перинатальной заболеваемости и смертности [3, 5, 26, 39, 72, 100].

### **Степень разработанности темы исследования**

Течение беременности, родов, состояние плодов и новорожденных при эндокринном бесплодии широко освещают данные литературы [14, 16, 55, 85, 121, 173, 175, 183, 192, 207, 212, 242]. 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 соавторов [92, 93, 94, 95].

Однако функция плацентарных белков в ранние сроки беременности для прогноза осложнений и перинатальных исходов у женщин с СПКЯ, беременность которых наступила в результате ВРТ, не изучена. Исследованию этих вопросов 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;  $\beta$ -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, PAPP-A, гликоделина, повышение уровня ТБГ в 7-8 недель с последующим его снижением в 10-12 недель;
  - выявлено повышение содержания  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

### **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 итоговой конференции научного общества студентов и молодых ученых «Неделя науки – 2009» ИвГМА (Иваново, 2009); на итоговой конференции научного общества студентов и молодых ученых «Неделя науки – 2010» ИвГМА (Иваново, 2010); на VI Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2011); на научно-практической конференции «Аntenатальная охрана плода» (Иваново, 2012); на межрегиональном проекте популяризации науки «Только умная молодежь» (Иваново, 2014); на научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка с приглашением профильных кафедр медицинских ВУЗов с интернет – трансляцией (Иваново, 2014); на Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья

матери и ребенка, 2015» с участием профильных кафедр медицинских вузов и НИИ с Интернет-трансляцией (Иваново, 2015); на II Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2015); на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2016» с участием профильных кафедр медицинских вузов и НИИ с интернет-трансляцией (Иваново, 2016); на международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2017» с участием профильных кафедр медицинских ВУЗов и НИИ с интернет-трансляцией (Иваново, 2017); на III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2017).

**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 29 таблицами и 17 рисунками.

# ГЛАВА 1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ–ЭНДОКРИННЫЙ ФАКТОР БЕСПЛОДИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

## 1.1. Восстановление фертильности у больных с СПКЯ

Нарушение репродукции человека находится в настоящее время в центре внимания ученых и практических врачей всего мира. Семья, где женщина осуществляет функцию материнства и обеспечивает рождение здорового потомства, является объективным показателем уровня здоровья населения в целом и индикатором оценки социальных и экономических проблем общества. Бесплодный брак повышает число разводов, способствует формированию комплекса психологической неполноценности [153], значительно ухудшает демографические показатели страны.

Поэтому бесплодие в супружеской паре остается одной из актуальных проблем, имеющих не только медицинский, но и социальный характер. Частота бесплодных браков в России, по данным разных исследователей, колеблется от 8 до 19%, в Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8-15%, в Канаде – около 17%, в Австралии – 15,4% [ 59, 80, 82, 165] .

В РФ бесплодны около 6 миллионов супружеских пар. Среди пациенток, обращающихся за медицинской помощью в гинекологические стационары страны, женщины, страдающие бесплодием, составляют 50-60%.

Причины бесплодия многообразны и, несомненно, их определение является основной задачей, решение которой необходимо для восстановления фертильности женщин, а также для благополучного течения беременности и рождения здорового ребенка.

Ведущими причинами инфертильности женщин являются: трубно-перитонеальный фактор, эндокринные нарушения, эндометриоз. Установлено, что практически у половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 факторов и более, нарушающих репродуктивную функцию.

По данным отечественной и зарубежной литературы, в структуре бесплодного брака частота эндокринных нарушений составляет 30-40% [9, 111, 149, 161, 202].

При эндокринном бесплодии происходит нарушение гормональных механизмов, регулирующих менструальный цикл. Все формы эндокринного бесплодия объединяет один признак – отсутствие овуляции (ановуляция) или её нерегулярность.

Ановуляция может быть связана с патологическими изменениями на уровне головного мозга, надпочечников, щитовидной железы и органов репродуктивной системы, а именно: 1) гипогонадотропный гипогонадизм: гипогонадотропный гипогонадизм гипоталамического генеза, гипогонадотропный гипогонадизм гипофизарного генеза; 2) гипогонадизм, обусловленный гиперпролактинемией; 3) гипоталамо-гипофизарная дисфункция (синдром поликистозных яичников); 4) гипотиреоз; 5) яичниковая недостаточность; 6) синдром истощения яичников; 7) синдром резистентных яичников; 8) гиперандрогения.

Установлено, что к причинам андрогенизации у женщин относятся: синдром поликистозных яичников – 82%; гиперандрогения при наличии овуляции – 7%; идиопатический гирсутизм – 5%; черный акантоз (гиперандрогения + инсулинорезистентность + *acanthosis nigricans*) – 3%; врожденная гиперплазия коры надпочечников (классическая и неклассическая) – около 3%; синдром Кушинга – менее 1%; андрогенсекретирующие опухоли (яичников и надпочечников) – менее 1%; гипотиреоз – менее 1%; гиперпролактинемия – менее 1%; ятрогенные причины (например, приём доназола) – менее 1% [130, 150].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой патологией среди эндокринного бесплодия у женщин (50-70%) [54, 134, 148].

Клиническая картина СПКЯ была описана Штейном и Левенталем в 1935 г. как синдром аменореи и увеличенных яичников, сочетающихся в 2/3 случаев с гирсутизмом и в каждом втором случае с ожирением. В последующем было отмечено существование большого разнообразия форм синдрома, проявляющегося значительной вариацией клинической картины заболевания,

эндокринного профиля и морфологических признаков классического синдрома, в связи с чем, был предложен термин «синдром поликистозных яичников».

СПКЯ – это гетерогенное, наследственно обусловленное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла (олигоменорея, вторичная аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения), хронической ановуляцией и бесплодием, гиперандрогенией (ГА), кистозным изменением яичников и увеличением их размеров [32, 135, 136, 174, 187].

В заключительном документе Роттердамского консенсуса (2003) было закреплено положение, что СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками гиперандрогении, а поэтому могут протекать «под маской» синдрома поликистозных яичников [249, 250].

Частота СПКЯ в популяции составляет 5-20,0% [7, 32, 116, 130, 236].

СПКЯ признается лидером среди эндокринопатий, для которых характерны гиперандрогения, нарушение менструального цикла и морфофункциональные изменения яичников [185, 198, 199, 258].

Исследования I. Duijkers и С. Klipping [190] свидетельствуют о встречаемости ПКЯ, согласно роттердамским критериям, у 80% женщин в возрасте 18-32 лет. Необычайно высокую распространённость ПКЯ демонстрируют и работы ряда других авторов [166, 169, 197, 259, 262].

Критерии диагностики СПКЯ (НИН, 1990) [268] не учитывали ультразвуковые данные и требовали исключить все другие состояния, вызывающие нарушение менструальных циклов и повышение уровня андрогенов при наличии одновременно олигоменореи, обусловленной олиго- или ановуляцией и гиперандрогении, по данным обследования.

В настоящее время действуют Роттердамские диагностические критерии [249, 251] и клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2015 года [117], при этом для постановки диагноза необходимо 2 из 3 критериев:

1. Ановуляция или олигоовуляция. Возраст менархе своевременный – 12-13 лет. Для больных с СПКЯ характерно наличие олигоменореи, причем интервалы между менструациями постепенно удлиняются, вплоть до развития вторичной аменореи при отсутствии своевременной, адекватной терапии. У 90-95% больных имеет место бесплодие, обусловленное ановуляцией.

2. Клинические и/или биохимические данные гиперандрогении (гирсутизм, акне, вирилизация, повышенный уровень андрогенов в сыворотке).

3. Поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (более 11 фолликулов от 2 до 9 мм в диаметре в каждом яичнике).

Для постановки диагноза СПКЯ проводится гормональное обследование, включающее определение хорионического гонадотропина человека (для исключения беременности у женщин с олигоменореей), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, свободного тестостерона, тиреотропного гормона, тироксина свободного, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС), 17-оксипрогестерона. Часто повышен свободный тестостерон и ДГАС, повышено соотношение ЛГ/ФСГ, что, однако, не считается абсолютным показателем, как полагали ранее [202, 223].

Обязательным в лабораторной диагностике является тест на толерантность к глюкозе и определение уровня глюкозы натощак.

Описаны следующие фенотипы при СПКЯ [116]: гиперандрогения и олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников (классический вариант СПКЯ); гиперандрогения и овуляторная дисфункция (овуляторный вариант СПКЯ); олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников при отсутствии клинических или биохимических проявлений гиперандрогении; гиперандрогения при отсутствии поликистозных изменений яичников и хронической ановуляции (идиопатическая гиперандрогения).

В 2012 г. группа экспертов Национального института здоровья США (NIH) приняла решение об универсальном использовании диагностических критериев

ESHRE/ASRM, предложенных в Роттердаме в 2003 г., с обязательной спецификацией клинических феноменов СПКЯ [73, 188].

Неблагоприятное воздействие на наступление и пролонгирование беременности при СПКЯ связано с высоким уровнем ЛГ, тестостерона, андростендиола, поражающих эндометрий на предгестационном этапе, а также с инсулинорезистентностью [202].

Влияние избытка андрогенов на женский организм заключается в их вирилизирующем и анаболическом действии и сопровождается нарушением фолликулогенеза и овуляции. Нарушение биосинтеза и метаболизма андрогенов оказывает длительное, стойкое влияние на различные звенья репродуктивной системы женского организма.

Предгравидарная подготовка способствует снижению бесплодия, частоты самопроизвольных репродуктивных потерь, улучшению перинатальных показателей [102, 223].

В настоящее время подходы к лечению при СПКЯ претерпели много изменений. Установлено, что ни дексаметазон, ни препараты преднизолона не оказывают влияния на уровень материнского тестостерона и ДГАС, в этой связи они не используются во время беременности при СПКЯ. Тест на 17-кетостероиды не должен быть использован ни для диагностики, ни для контроля за эффективностью терапии, так как обладает крайне низкой точностью [116, 150, 202].

Во время беременности определение 17-оксипрогестерона, ДГАС, тестостерона для постановки диагноза «гиперандрогения» не имеет смысла.

Как предотвратить воздействие материнских андрогенов на плод? Большинство специалистов сходятся во мнении, что все мероприятия должны быть на этапе предгравидарной подготовки (и диагностика СПКЯ, и терапия).

Вне беременности приоритетными направлениями терапии являются снижение массы тела, индукция овуляции [84, 130].

Основными способами восстановления фертильности у больных СПКЯ в настоящий момент следует считать вспомогательные репродуктивные

технологии, цели которых – не лечение женщины, а достижение беременности в конкретном цикле стимуляции овуляции. В понятие ВРТ входят не только методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и зачатие естественным путем в результате проведения различных методов индукции овуляции [57, 161].

Ведущим звеном в структуре вспомогательных репродуктивных технологий при СПКЯ является индукция овуляции. С этой целью в индивидуальном порядке применяются различные лекарственные средства – производные хлортрианизена-кломифена цитрат (КЦ) [37,73] и его аналоги, комбинированные оральные контрацептивы, гонадотропины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, сенситайзеры к инсулину, ингибиторы ароматазы.

В связи с необходимостью обсуждения вопросов и суммирования данных о лечении СПКЯ в Греции в 2007 году был проведен консенсус ESHRE/ASRM, результатом которого было обобщение данных, имеющихся на тот момент. Препаратом первой линии был назван КЦ (кломифена цитрат), препаратом второй линии стали гонадотропины, при неэффективности консервативной терапии – хирургический метод лечения – электрокаутеризация обоих яичников (ЭКОЯ). Использование метформина (МФ) у женщин с СПКЯ может быть применено только в тех случаях, когда диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [82, 180, 181, 182, 200].

В 2009 году опубликованы данные сравнительного исследования по применению КЦ, МФ и их комбинации для индукции овуляции. В рандомизированном исследовании участвовало 115 женщин, которые были разделены на три группы. В группе МФ овуляция была достигнута в 23,7%, в группе КЦ – в 59%, в группе комбинации этих препаратов – в 68,4%, коэффициент рождаемости составил 7,9%, 15,4%, 21,1% соответственно [179].

Badawy и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором показали, что чем раньше с учетом возраста будет назначен КЦ у женщин с СПКЯ, тем более выраженным будет фолликулярный рост в яичниках, толщина эндометрия и, таким образом, увеличится процент наступления беременности [225].

Ожирение или избыточная масса тела часто сопутствует СПКЯ [245].

Повышенный уровень андрогенов нередко обнаруживается при обследовании женщин с ожирением по поводу нарушений менструальной функции. У женщин с СПКЯ и гиперандрогенией отмечалась базальная и глюкозостимулированная гиперинсулинемия, что предполагало наличие инсулинорезистентности; для стимуляции овуляции стал использоваться МФ. Результаты исследований показали, что МФ эффективен при индукции овуляции у женщин с ожирением. У пациенток с СПКЯ и нормальным индексом массы тела (ИМТ) не было отмечено статистически значимой разницы между плацебо и применением МФ [191].

По данным Тетруашвили Н.К., Агаджановой А.А. [130] монотерапия метформином в целях индукции овуляции превышает эффект плацебо вдвое (46% против 24%,  $p < 0,001$ ). Эти же авторы указывают, что комбинация метформина с КЦ позволяет повысить чувствительность к индукторам овуляции у пациенток, ранее резистентных к КЦ, в 5 раз (64% против 12%,  $p < 0,001$ ). После коррекции на эффект плацебо истинная активность метформина в отношении способности регулировать зачатие оказалась ощутимо высокой только при комбинации с КЦ (52% у КЦ – рефрактерных против 22% при монотерапии у ранее не принимавших КЦ,  $p < 0,001$ ).

Однако, в крупном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) [185] была выявлена более низкая живорождаемость при использовании метформина по сравнению с КЦ, а также при его комбинации с КЦ. Полученные данные соответствуют результатам последнего Кохрановского метаанализа (2012), в котором также не было выявлено улучшения живорождаемости при монотерапии метформином (ОШ 1,80; 95% ДИ 0,52-6,16), при его комбинации с КЦ (ОШ 1,16; 95% ДИ 0,85-0,56) и по сравнению с КЦ [218].

Решение о применении МФ (монотерапия или комбинация) сейчас остается на усмотрение лечащего врача.

СПКЯ, как часть метаболического синдрома, особенно в сочетании с ожирением, находится в центре внимания современной медицины в связи с

повышенным риском развития сердечно - сосудистых осложнений, поэтому интересны результаты исследования Cho L.W. и соавт.(2009), в котором была оценена комбинация МФ с прогестинами (медроксипрогестероном ацетатом (МПА)). Наблюдали за двумя группами женщин, одна из которых получала 850 мг МФ в сутки, а вторая – МФ 850 мг и 5 мг МПА 2 раза в день. Не было отмечено никакой статистически значимой разницы между этими группами в восстановлении овуляции, но уровень гомоцистеина при монотерапии МФ был более высокий ( $p=0,002$ ), что увеличивало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как гомоцистеин – это маркер риска нарушений сердечно-сосудистой системы [193].

У больных с СПКЯ с неэффективно проведенной терапией по стимуляции овуляции в течение года встает вопрос об ЭКО [47].

Учитывая открытие нового звена патогенеза – инсулинорезистентности, препараты, улучшающие чувствительность тканей к эндогенному инсулину на периферии, стали использоваться и в рамках циклов ВРТ. Использование МФ в качестве предгравидарной подготовки – одна из основных тем обсуждения репродуктологов у женщин с бесплодием вследствие СПКЯ. В начале XXI века для улучшения результата циклов ЭКО впервые использовали МФ. Из 17 женщин, входящих в группу исследования, у 4 женщин беременность наступила после первого же цикла, у 4 – после второго. Было отмечено, что в группе с МФ, во-первых, потребность в гонадотропинах была меньше ( $p=0,05$ ), во-вторых, количество получаемых ооцитов в результате пункционной биопсии было выше – 8,6 против 4,6 в группе стандартной схемы стимуляции суперовуляции. Авторы сделали вывод, что сочетание МФ со стандартной схемой стимуляции суперовуляции приводит к увеличению числа ооцитов и уменьшает количество рекомбинантного ФСГ [228].

Kumbak B. и соавт. отметили, что добавление МФ в цикле ВРТ у женщин с ИМТ  $> 28$  кг/м<sup>2</sup> более эффективно в плане восстановления овуляции и достижения беременности, чем у женщин, стимуляция овуляции которых производилась по стандартной схеме [222].

В метаанализе 2007 г. (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,13-0,80) [232] и кохрановском систематическом обзоре 2009 г. (общая ОШ 0,27, 95% ДИ 0,16-0,47) [231] применение метформина в программах ВРТ было ассоциировано со снижением частоты СГЯ. Опираясь на эти данные, в рекомендациях Endocrine Society от 2013 г. рассмотрено его использование для профилактики СГЯ в программах ВРТ [187].

По данным Morin-Parupen L. и соавт. [229], у женщин с избыточной массой тела применение метформина в дозировках 1000 мг в течение 3 месяцев было более эффективным в сравнении с плацебо (49% против 31,4%;  $p=0,04$ ) для достижения беременности.

Последние годы внимание специалистов привлечено к аналогам гонадотропин-релизинг гормонов (ГН-РГ), препаратам, которые часто используются в рамках ВРТ [211].

Длинный протокол предусматривает введение агонистов ГН-РГ в начале фолликулярной или середине лютеиновой фазы предшествующего цикла. В коротком протоколе введение агонистов ГН-РГ проводится в начале фолликулярной фазы. В 2009 году опубликовано заключение The Cochrane Library, которое показало, что на настоящий момент нет рандомизированных исследований для практических рекомендаций относительно ВРТ и есть потребность в разработке таких руководств для практикующих врачей [254].

В 2009 году опубликованы данные исследования, проведенного в период 2003-2005 г.г., по оценке перинатального скрининга на фоне продолжения приема МФ в первом триместре беременности у женщин с СПКЯ. В двух группах наблюдались 136 беременных, которые родоразрешились живыми плодами. Не было никаких различий между весом и ростом детей, в группе МФ не было зафиксировано врожденных пороков развития, 24% детей наблюдались в отделении интенсивной терапии по сравнению с 27% в группе контроля. Гипогликемия новорожденного была зафиксирована в 18,5% против 24,5% в группе контроля. Авторами не было отмечено неблагоприятных эмбриональных нарушений в группе с МФ по сравнению с группой контроля [184].

Данные об эффективности препарата финастерида - ингибитора 2-го типа 5-альфа-редуктазы (эффективность финастерида для лечения гирсутизма сравнима с действием спиролактона) как дополнения к стандартному циклу стимуляции овуляции оценивались в выводах двойного слепого рандомизированного исследования [194]. 36 женщин, которым без положительного эффекта были проведены циклы стимуляции овуляции гонадотропинами, разделены на две группы, одна из которых получала р-фолликулостимулирующий гормон (р-ФСГ) и финастерид, а вторая – только р-ФСГ. В первой группе овуляторный цикл был зафиксирован у 8 женщин, тогда как во второй группе овуляции не отмечено. Авторы предположили, что финастерид – это эффективный препарат выбора в качестве дополнения к основным методам лечения у женщин с СПКЯ и выраженной гиперандрогенией.

Многочисленные исследования 2008-2014 г.г. [1, 67, 133, 149, 201, 215, 256, 260] свидетельствуют, что для снижения клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении успешно применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным эффектом, которые блокируют функцию яичников с последующей её нормализацией, с нормализацией уровня гонадотропинов и андрогенов. Механизм действия заключается в подавлении повышенного ЛГ, нормализации состояния ЛГ/ФСГ, повышении синтеза печенью секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ). После отмены достигается «ребаунд-эффект», заключающийся в нормализации гипоталамо-гипофизарной функции, снижении гиперпродукции андрогенов овариальной тканью, нормализации фолликулогенеза и восстановлении овуляции.

Выявление новых звеньев патогенеза СПКЯ позволяет использовать новые группы препаратов для восстановления овуляторных циклов. Так, препарат акарбоза конкурентно ингибирует кишечные альфа-глюкозидазы (сахарозу, мальтазу, глюкоамилазу) – ферменты, расщепляющие сложные сахара, препятствуя всасыванию простых углеводов в тонком кишечнике, что приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии, снижению массы тела и опосредованно ИР у женщин с СПКЯ с кломифенрезистентностью.

Анализ эффективности применения ингибиторов альфа-глюкозидазы проведен в исследованиях Kircher С. и соавт. [221]. 15 женщин с СПКЯ и ожирением принимали акарбозу 150 мг/день, 15 женщин с СПКЯ и ожирением – плацебо. В первой группе было отмечено снижение массы тела (по ИМТ  $35,87 \pm 2,60$  против  $33,10 \pm 2,94$  кг/м во второй группе) и уменьшение индекса Ferriman-Gallwey ( $8,85 \pm 2,31$  против  $8 \pm 1,82$  во второй группе). Побочные эффекты (метеоризм, диарея, боли в эпигастрии, тошнота) отмечались у 84% пациенток первой группы, но после приема в течение трех месяцев все больные отмечали снижение их интенсивности.

В 2008 году Tugrul S. и соавторы опубликовали выводы двух исследований, в которых суммировали данные о применении акарбозы. Авторы утверждают, что применение ингибиторов альфа-гликозидазы способствует уменьшению интенсивности угревой сыпи, уменьшению баллов гирсутизма по шкале Галвея и способствует восстановлению регулярного овуляторного менструального цикла. В сравнении с применением МФ у кломифенрезистентных больных СПКЯ прием акарбозы сопровождался большей потерей веса и более высоким процентом наступления беременности на фоне восстановления овуляции. Но авторы отмечают и более высокий процент побочных эффектов данной терапии, например, желудочно-кишечные нарушения [177].

В другом исследовании участвовало 74 пациентки с СПКЯ и 30 здоровых женщин. На фоне приема акарбозы у женщин первой группы было отмечено улучшение показателей ЛГ/ФСГ, снижение общего тестостерона и ДГАС, инсулина натощак, а также улучшение показателей липидограммы. Динамика снижения инсулина была более интенсивна у больных СПКЯ и  $\text{ИМТ} \geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Автором сделано заключение, что акарбоза – один из препаратов, который можно присоединять к лечению у женщин с СПКЯ и  $\text{ИМТ} < 25$  кг/м<sup>2</sup>, а также в случае  $\text{ИМТ} > 25$  кг/м<sup>2</sup> и высокого уровня инсулина сыворотки крови [177].

Для более детального рассмотрения применения акарбозы у женщин с СПКЯ необходимо проведение многоцентровых исследований с применением доказательных методов.

В 2009 году было проведено исследование по сравнению эффективности применения селективного блокатора каннабиноидных рецепторов первого типа (CB1) римонабанта и МФ по степени выраженности ИР и индекса свободных андрогенов у женщин с СПКЯ и ожирением. В группе, где МФ использовался в качестве продолжения лечения римонабантом, было отмечено более выраженное снижение массы тела, снижение степени ИР, снижение индекса свободных андрогенов по сравнению с группой, где в течение всех 6 месяцев использовался только МФ без предварительной терапии римонабантом [230].

Новые тенденции в лечении бесплодия при СПКЯ появились в рекомендациях Endocrine Society от 2013 г, где в качестве первой линии терапии бесплодия помимо КЦ был рассмотрен вопрос использования ингибиторов ароматазы (ИА) [187].

Для индукции овуляции ингибиторы ароматазы используются с 2001 г. Основным их достоинством является отсутствие антиэстрогенных эффектов действия на эндометрий и цервикальный эпителий, характерных для КЦ, а также меньше риск мультифолликулярной овуляции. Изначально их широкое применение было ограничено опасениями, связанными с вероятностью тератогенных эффектов. Однако, в крупных исследованиях (до 911 новорожденных) не было выявлено повышения риска врожденных пороков развития по сравнению с КЦ, а частота врожденных аномалий сердечно-сосудистой системы была ниже [176].

Наиболее изученным ингибитором ароматазы, используемым для индукции овуляции, является летрозол (ЛТЗ) [172].

С целью определения эффективности КЦ или ЛТЗ в отношении живорождаемости при СПКЯ Legro R. и соавт. [196] инициировали мультицентровое рандомизированное исследование с охватом 750 женщин с СПКЯ. Частота овуляции была выше при использовании ЛТЗ – 61,7% по сравнению с КЦ – 48,3% ( $p < 0,0001$ ); не выявлена разница в потерях беременности, в частоте многоплодных беременностей. Показано, что применение ЛТЗ сопровождается более высокой частотой живорождаемости. Не

наблюдалось различий в средней массе детей при рождении (ЛТЗ:  $3232 \pm 657$  г; КЦ:  $3220 \pm 715$  г). Не различалось число врожденных пороков развития плода, оцениваемых в течение 1 месяца со дня рождения.

Полученные данные согласуются с результатами Кохрановского систематического обзора от 2014 г., посвященного использованию ИА для индукции овуляции, в который вошло 5560 женщин [170].

Подводя итог, следует сказать, что, согласно современным представлениям применение ИА рассматривается в качестве потенциальной терапии первой линии для индукции овуляции СПКЯ, а метформин рекомендован для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в программах ВРТ [187, 231].

Возможность использования метформина для отдельных категорий пациенток (кломифенрезистентность, ожирение, гестационный диабет) остается объектом дискуссии [31].

Таким образом, на современном этапе терапия СПКЯ носит симптоматический характер и направлена, в основном, на восстановление фертильности женщины.

У исследователей всегда возникал вопрос: насколько используемые методы безопасны для здоровья матери и будущего потомства? Учитывая особенности контингента женщин со СПКЯ, беременность у которых наступила с использованием ВРТ, важное значение приобретает изучение течения беременности и родов у данной категории пациенток.

## **1.2. Течение индуцированных беременностей и родов**

Развитие и совершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий диктует необходимость анализа течения и ведения беременностей, наступивших в результате их применения [50].

Первым серьезным ятрогенным осложнением для беременностей, наступивших в результате ЭКО и стимуляции овуляции, является синдром гиперстимуляции яичников, об этом сообщают многие авторы [46, 56, 60, 66, 77, 78, 118, 140, 158, 159, 205, 214, 237, 253].

В клинической практике используется классификация СГЯ по степеням тяжести, отражающая клинические признаки, биохимические изменения, а также трансформацию яичников в размерах. Выделяется легкая форма СГЯ, форма средней тяжести и тяжелая.

СГЯ легкой степени характеризуется увеличением размеров яичников до 6 см в диаметре, множеством фолликулов и лютеиновых кист. Общее состояние больных удовлетворительное, отмечается абдоминальный дискомфорт: чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли внизу живота.

Для СГЯ средней степени тяжести свойственно увеличение размеров яичников до 12 см в диаметре. Общее состояние больных удовлетворительное, выражены явления абдоминального дискомфорта, отмечаются прибавка массы тела, увеличение окружности живота, появляются желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота и/или диарея. При ультразвуковом исследовании наблюдаются признаки асцита.

При СГЯ тяжелой степени яичники увеличены в размере (больше 12 см в диаметре) и легко пальпируются через переднюю брюшную стенку. Общее состояние больных средней тяжести или тяжелое, они испытывают чувство страха, жалуются на сухость во рту, мелькание мушек перед глазами, затруднение дыхания, сухой кашель, редкое мочеиспускание, ухудшение памяти. При объективном исследовании отмечаются бледность и сухость кожных покровов, одышка, тахикардия, гипотония. Живот увеличен в объеме за счет выраженного асцита, у части женщин умеренно болезненный при пальпации. Асцит может сочетаться с выпотами в плевральную или перикардальную полости, вплоть до развития анасарки. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться отеком наружных половых органов. Наблюдаются гемоконцентрация, гиповолемия, гипопротеинемия, электролитный дисбаланс. Гематокрит больше 45,0%, количество лейкоцитов больше  $15000 \times 10^9$  г/л. Выявляются признаки дисфункции печени: повышение содержания трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина. Изменяются коагуляционные параметры крови [33].

Другой актуальной проблемой беременностей, наступивших в результате ВРТ, является многоплодие. Его частота, по данным различных авторов, колеблется от 16,0% до 40,0% [5, 48, 108, 119, 127, 142, 145, 147, 162].

Основным осложнением течения индуцированных беременностей является угроза невынашивания. Частота этой патологии в популяции колеблется от 7,0 до 20,0%, а в группах беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий достигает 26,0-87,0% [5, 6, 8, 24, 35, 36, 40, 41, 72, 85, 111, 119, 144, 235, 246].

Частота спонтанных аборт при беременности, наступившей после ЭКО, по данным К.В. Краснопольской [65]; З.С. Ходжаевой, С.Г. Перминовой, В.М. Сидельниковой [147], меньше и составляет от 18,0 до 44,0 %, а преждевременных родов – от 19,4 до 37,6%.

Высокий процент перинатальных потерь и заболеваемости новорожденных после ВРТ обусловлен невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, преэклампсией [11, 13, 19, 147, 171]. Функциональная система мать-плод является уникальным примером функциональной системы, объединенной общей, биологически чрезвычайно важной целью – сохранением на Земле вида. Системообразующим фактором функциональной системы мать-плод служит единство цели – обеспечение нормального развития и рождения здорового ребенка. Полноценная интеграция организмов матери и плода происходит после того, как сформируется плацента. Своевременное выявление нарушений плацентарной системы и их коррекция – основная задача акушеров-гинекологов на современном этапе [58] .

Частота плацентарной недостаточности колеблется в пределах 24,0-46,0% [13].

Степень и характер влияния патологических изменений плаценты на плод определяются сроком беременности, длительностью воздействия, состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать-плацента-плод [119, 160] .

Как правило, беременность с первых дней, как при физиологическом, так и при патологическом её течении протекает с явлениями гиперкоагуляции и сопровождается комплексом динамических реакций в системе мать-плацента-плод, направленных на поддержание материнского гомеостаза в новых, изменившихся условиях. Участие плаценты в интеграции большинства обменных процессов между организмом матери и плода несомненно: под влиянием одного или нескольких патологических факторов происходит активация функций плаценты, повышение в ней уровня компенсаторно-приспособительных и метаболических процессов. Однако, компенсаторно-приспособительные реакции в процессе развития беременности имеют определенный резерв, при истощении которого наступают необратимые патологические сдвиги, влекущие нарушение функций жизненно-важных органов и систем организма, что может явиться причиной неблагоприятных перинатальных исходов и репродуктивных потерь [18, 19, 99, 112, 119, 160, 171].

Нарушение основных функций плаценты – транспортной, трофической, эндокринной, метаболической – в ответ на различные патологические состояния материнского организма влекут за собой прогрессирование плацентарной недостаточности, хроническую гипоксию, задержку роста плода, ретардацию и гибель [18, 99, 114, 119, 132, 171].

И.С. Сидорова и И.О. Макаров [113] считают, что источники развития плацентарной недостаточности заложены в процессах инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии, что имеет свои характерные особенности. По мнению авторов, если к окончанию I триместра беременности не полностью реализуется первая волна инвазии, это приводит к снижению притекающей материнской крови к плаценте уже с ранних сроков беременности. При недостаточности второй волны инвазии цитотрофобласта узкий просвет спиральных артерий, их резистентность и чувствительность к сосудодвигательным раздражителям препятствует нормальному кровотоку, что не обеспечивает адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения и в конечном итоге приводит к уменьшению кровоснабжения плаценты, а также ишемии ворсин. Последнее

может повлечь за собой повышение проницаемости плацентарного барьера вследствие нарушения равновесия между перекисным окислением липидов (ПОЛ) и системой антиоксидантной защиты в организме матери и плода. Снижение антиоксидантной активности является одной из важных причин повреждения клеточных мембран плаценты и способствует развитию плацентарной недостаточности.

Дополнительным патогенетическим фактором, ведущим к формированию плацентарной недостаточности, является нарушение созревания ворсинчатого дерева, что приводит к уменьшению количества терминальных ворсин и недостаточной их васкуляризации, к расстройству адаптационно-компенсаторных механизмов в системе мать-плацента-плод в ответ на патологический процесс [112, 244, 261].

Патогенетические основы плацентарной недостаточности остаются до конца не установленными. К основным звеньям патогенеза относятся нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, метаболизма, синтетической функции и состояние клеточных мембран плаценты [79].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о значимости инфекции и вызванных ею нарушений в развитии плацентарной недостаточности, а также осложнений со стороны матери, плода и новорожденного [49, 62].

Важную роль в формировании плацентарной недостаточности играет нарушение иммунного ответа матери на различные патологические воздействия [27, 204, 252].

Ведущее значение тех или иных патогенетических механизмов в развитии плацентарной недостаточности во многом обусловлено её этиологическими факторами. В результате воздействия повреждающих факторов и реализации патогенетических механизмов, приводящих к плацентарной недостаточности, закономерно развивается гипоксия плода. Чаще всего наблюдаются артериально-гипоксемическая и смешанная формы гипоксии вследствие снижения содержания кислорода в крови матери, уменьшения маточно-плацентарного кровообращения,

нарушения транспортной функции плацентарного барьера, изменения реологических и коагуляционных свойств крови [79, 112].

Патология маточно-плацентарного кровотока должна расцениваться как одно из регионарных проявлений дезадаптации материнского организма и регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы [112, 132].

И.С. Сидоровой и И.О. Макаровым [113] отмечена существующая корреляция между уровнем репродуктивных потерь и нарушением функции плаценты, при которой снижается поступление к плоду кислорода, энергетических и пластических материалов, что приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии, задержке развития плода и даже к его гибели в разные сроки беременности.

В.И. Краснопольский и соавторы [141], О.И. Салдусова [109] отметили, что интранатальная гипоксия плода при хронической плацентарной недостаточности возникает вследствие мультифакториального отрицательного воздействия на плод в ante- и интранатальном периодах и встречается в 57,1% случаев.

Перинатальная заболеваемость при плацентарной недостаточности достигает 700,0‰, а смертность – более 20,0% [8, 79, 113, 119, 132, 171]. Различают первичную плацентарную недостаточность, которая возникает до 16-й недели гестации при формировании плаценты. В её развитии важную роль играют предшествующие процессу беременности нарушения функции яичников, воспалительные заболевания половых органов, экстрагенитальные заболевания. Вторичная плацентарная недостаточность возникает в период уже сформировавшейся плаценты и, как правило, обусловлена осложнениями в процессе гестации. Различают острое и хроническое течение плацентарной недостаточности, которые могут развиваться как на первичной, так и на вторичной форме. В клинической практике следует также различать относительную и абсолютную плацентарную недостаточность, что определяется степенью сохранности компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте и выражается компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формами [112, 139].

Высокую частоту акушерской патологии и риск возникновения плацентарной недостаточности после ВРТ связывают с немолодым возрастом пациенток, длительным сроком бесплодия, с различными генитальными и экстрагенитальными заболеваниями, которые могут стать благоприятным фоном для развития системных нарушений, ухудшающих тканевой метаболизм и кровообращение в межворсинчатом пространстве [20, 21, 24, 51, 65, 119].

Преэклампсия и эклампсия беременных относятся к одному из наиболее грозных осложнений беременности, родов и послеродового периода, занимая ведущее место в структуре материнской и перинатальной патологии и смертности, как в развитых, так и в развивающихся странах [10, 34].

По данным различных авторов, преэклампсия и эклампсия встречаются при индуцированных беременностях в 31,0% [19, 178].

При эндокринном бесплодии преэклампсия характеризуется ранней манифестацией (24-26 недель) и тяжелым течением [85].

По данным исследований Н.В. Александровой и соавт. [4], частота акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, в частности, преждевременных родов, при индуцированной беременности в 1,1-3,22 раза превышает показатели спонтанной беременности.

Популяционное когортное исследование, опубликованное в 2011 г. [251] свидетельствует о том, что синдром поликистозных яичников оказывает негативное влияние на исходы беременности с повышенным риском гестационного диабета, гипертонической болезни во время беременности и преждевременных родов. По данным авторов, женщины с диагнозом «синдром поликистозных яичников» имели более высокий риск развития гестационного диабета, чем женщины без такого диагноза (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,88-2,88), в то время как при скорректированном риске разница была 1,81%. Существует также тесная взаимосвязь между синдромом поликистозных яичников и преэклампсией (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,24-1,69), СПКЯ и преждевременными родами (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,69-2,90). В данном исследовании был доказан повышенный риск кесарева

сечения у женщин с синдромом поликистозных яичников (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,20-2,02).

Поскольку течение индуцированных беременностей характеризуется рядом серьёзных осложнений и высок риск перинатальной патологии, считается, что наиболее рациональным способом родоразрешения таких беременных является операция кесарева сечения в интересах матери и плода [8, 85].

В исследованиях Н.В. Александровой преимущественным способом родоразрешения при индуцированной беременности был оперативный [5].

Возросший процент оперативного родоразрешения женщин после ВРТ вызывает тревогу среди акушеров. Всё чаще звучат призывы к ведению родов через естественные родовые пути. По мнению Н.А. Новицкой [85] условным резервом снижения частоты кесарева сечения является ведение родов *per vias naturales* у пациенток с трубно-перитонеальным и мужским факторами бесплодия моложе 30 лет, при длительности бесплодия менее 5 лет, при наступлении беременности с первой попытки ЭКО [85].

Л.У. Долгиева, В.И. Краснопольский [36, 64], считают, что при выборе метода родоразрешения у пациенток программы ЭКО плановое кесарево сечение следует проводить только при наличии таких показаний к абдоминальному родоразрешению, которые сами по себе являются обязательными к исполнению в общей популяции беременных, то есть среди женщин, зачатие у которых произошло естественным путем. Среди пациенток программы ЭКО представляется неоправданным расширение показаний к плановому кесареву сечению из-за причин, связанных с возрастом первородящей (старше 30 лет), длительностью бесплодия (менее 5 и даже менее 10 лет) и неоднократностью попыток ЭКО, предшествовавших наблюдаемой беременности. С целью уменьшения частоты экстренных кесаревых сечений, вынужденно используемых после начала родов через естественные родовые пути, показания для планового абдоминального родоразрешения необходимо уточнять у всех пациенток программы ЭКО не только в начале гестационного периода, но и в сроке 38 недель беременности в условиях стационара.

Таким образом, течение индуцированных беременностей, по данным литературы, имеет много особенностей, а именно: гиперстимуляция яичников, многоплодная беременность, невынашивание беременности, фетоплацентарная недостаточность, артериальная гипертензия, связанная с беременностью, большой риск осложненного течения родов.

### **1.3. Влияние ВРТ на эмбрион, плод, ребенка**

Определяя кариотипы эмбрионов при неразвивающейся беременности, наступившей после индукции овуляции или супеовуляции при проведении программы экстракорпорального оплодотворения, в сравнении с кариотипами эмбрионов при спонтанно наступившей беременности, Т.А. Назаренко и соавт., 2008 [28] констатировали, что частота аномалий кариотипов эмбрионов при индуцированных беременностях не более высокая, чем при спонтанных.

На ранних сроках беременности эмбрион у женщин с СПКЯ может быть подвергнут влиянию андрогенов матери, что имеет долгосрочные последствия, особенно у плодов женского пола. Фетальный гиперандрогенизм может повреждать эпигенетические программы регулирующие репродукцию и метаболизм [14, 183].

Согласно гипотезе эмбрионального происхождения, многие заболевания, проявляющиеся во взрослом возрасте, возникают во внутриутробном периоде в процессе приспособления плода к окружающей среде [14].

Исследования E.C. Nelissen и соавторов, 2013 [121], показали, что культуральная среда для ЭКО может влиять на скорость роста плода. В работе Dumoulin J.C. и соавторов, 2010 [192], Nelissen E.C. и соавторов, 2012 [207] было доказано, что среда для культивирования эмбрионов человека в программах ЭКО в первые несколько дней предимплантационного развития влияют на вес детей, рожденных в результате одноплодных беременностей.

Темпы и особенности роста плода являются серьезными факторами риска развития хронических заболеваний во взрослом возрасте, таких как гипертония, диабет 2 типа, сердечно-сосудистая недостаточность, инсульт, это явление называют «гипотезой эмбрионального происхождения» [212]. У детей после ЭКО

отмечают признаки метаболического синдрома: увеличенное систолическое и диастолическое кровяное давление, повышенный уровень глюкозы [175].

Особый интерес представляют имеющиеся в литературе сведения о возможном влиянии ВРТ со значительным их лекарственным обеспечением на плод, будущего новорожденного и ребенка.

Во время первых трех месяцев беременности и особенно между 18-м и 60-м днями (в период формирования органов) плод наиболее уязвим для лекарственных препаратов, которые могут вызывать врожденные дефекты развития. Хотя только 3,0% врожденных аномалий определенно связано с действием лекарственных средств, число препаратов, дающих тератогенный эффект, возрастает [55].

В связи с тем, что эстрогены аккумулируются в «органах-мишенях», какими являются для них женские половые органы, большой интерес представляет эмбриогенез половых органов в условиях экзогенной стимуляции эстрогенами. Особенно пристальное внимание в литературе конца прошлого века уделялось действию диэтилстильбэстрола (ДЭС) на верхние отделы половых путей у потомства матерей, получавших препарат во время беременности. Стильбэстрол при достаточно большой дозе вызывал маскулинизацию женского плода, все признаки гермафродитизма, приводил к злокачественным новообразованиям гениталий, изменяя вольфов канал. Аденоз влагалища в детском и подростковом возрасте, злокачественные новообразования, а именно, плоскоклеточный рак влагалища и шейки матки, наблюдали многие авторы [189, 208].

Приведенные факты вызывают особое беспокойство в связи со структурным сходством между кломифеном и диэтилстильбэстролом. Механизм действия кломифена, применяемого для лечения ановуляторного бесплодия, основан на десенсибилизации аденогипофиза и снижении уровня ЛГ, нормализации отношения ЛГ/ФСГ, что приводит к восстановлению овуляции. В 70-80-х годах прошлого столетия появилось большое число исследований, в которых проанализированы перинатальные исходы у женщин, получавших лечение для стимуляции овуляции. По данным В.Ф. Коколиной и соавт., 2007 [55], частота

пороков развития у детей от таких беременностей составляла 2,3-5,4% и была представлена такими микроаномалиями, как гемангиома, заращение слезного протока, косолапость, торсия большеберцовой кости, эквиноварусная деформация стопы.

Имеются сообщения о возможности взаимосвязи приема кломифена и возникновения дефектов нервной трубки, а также о развитии злокачественных опухолей у потомства, родившегося после стимуляции овуляции. Однако, по сообщению В.М. Biller et al., 1999 [173], результаты популяционного исследования, проведенного в Дании и основанного на информации о 51063 детях, рожденных женщинами, обратившимися по поводу бесплодия в датские клиники, начиная с начала 60-х годов XX века, позволяют заключить, что у детей, рожденных после применения препаратов для стимуляции овуляции, нет повышенного риска развития злокачественных опухолей.

При изучении данных 44 клиник (32 европейских, 5 австралийских 7 американских) из 1540 детей, рожденных в результате интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ), у 18 (1,2%) были выявлены выраженные аномалии развития и у 29 (1,9%) – незначительные. По данным из Франции, Канады, Великобритании, Швеции, Израиля, число врожденных аномалий у детей, рожденных в результате ЭКО, составляет 1,8%, что не превышает популяционный уровень [242].

Анализируя особенности беременности и постнатальное развитие детей, рожденных в результате применения ВРТ, следует учитывать повышенную частоту преждевременных родов и связанную с этим высокую частоту перинатальной смертности, частое многоплодие, а также множественные осложнения, сопровождающие течение беременности [16, 85].

Н.В. Перфильева, 2005 [89] изучала состояние здоровья новорожденных, рожденных женщинами после лечения бесплодия, и выявила высокую частоту асфиксии (31,6-83,8%), задержку внутриутробного роста (26,3-65,7%), незрелость анатомических образований и физиологических функций (46,0%), перинатальное поражение ЦНС (76,6%), высокий риск развития инфекционных заболеваний

(68,6%). Частота малых аномалий развития, выявленных при рождении у детей, составляла 34,4%, в последующие возрастные периоды – 11,0%. Встречаемость больших аномалий развития (2,4%) не отличается от популяционных показателей.

Ю.И. Барашнев, 2005 [12] сообщает о тяжелых неврологических расстройствах у потомства, рожденного с помощью ВРТ. Этому способствуют многоплодие, недоношенность, незрелость, асфиксия и критические состояния, требующие проведения интенсивной терапии и реанимационных мероприятий. В неонатальном периоде у 53,7% детей наблюдаются неврологические симптомы, такие как угнетение или гипервозбудимость ЦНС, мышечный гипертонус. В ряде случаев имеют место гидроцефалия, кисты в перивентрикулярной зоне и сосудистых сплетениях. У 7,4% детей в результате гипоксически-ишемической энцефалопатии формируются органические повреждения мозга.

В.С. Кузнецова, 2005 [69], установила, что на состояние здоровья детей у ранее бесплодных женщин влияет длительное безуспешное лечение infertility, приводящее к выраженным нарушениям в репродуктивной системе, а не конкретно применяемый метод лечения бесплодия.

Заслуживает внимания популяционное когортное исследование, опубликованное в октябре 2011 года [251], в котором сообщается о когорте женщин с одноплодной беременностью, наступившей в 1995-2007 годах спонтанно и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий; оценены перинатальные исходы у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Дети, охарактеризованные как малые для гестационного возраста, определялись как имеющие вес при рождении менее двух стандартных отклонений ниже среднего значения для срока беременности и пола ребенка. Аналогичным образом крупные для гестационного возраста были определены как новорожденные, масса тела которых при рождении была более чем на два стандартных отклонения выше среднего гестационного возраста. Макросомия определялась как масса тела при рождении 4500 г и более. В период между 1995-2007 г.г. родились 1 195 123 ребенка, из них в когорту детей, рожденных от матерей с диагнозом «синдром поликистозных яичников» отнесены 3787 детей. Дети, рожденные от матерей с

диагнозом «синдром поликистозных яичников» чаще были большими для гестационного возраста (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,19-1,62), у них имел место повышенный риск аспирации меконием (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,13-3,61) и низкий балл по шкале Апгар на 5 минуте (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,09-1,83). Риск неонатальной смертности существенно не увеличился (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,81-3,07). Дети были более восприимчивы к дистрессу плода во время родов. В структуре заболеваемости детей, рожденных после ЭКО, в течение первых трех лет жизни имели место болезни органов дыхания (90,6%), болезни органов пищеварения (50,1%), заболевания кожи и подкожной клетчатки (49,2%), болезни крови (35,0%). Гормональные нарушения в раннем неонатальном периоде у детей, рожденных женщинами после лечения бесплодия, связаны с осложненным течением антенатального и интранатального периодов, не зависят от метода лечения infertility у матери и являются фактором, способствующим развитию неврологических и соматических нарушений у детей в последующие возрастные периоды. Прогноз психо-неврологического и физического развития для большинства детей, рожденных после лечения бесплодия, благоприятный.

По данным R. Maimburg, M. Vaeth, 2007 [226] дети, рожденные после применения методов вспомогательной репродукции (МВР) имеют значительно больший риск развития врожденных аномалий – до 30,0-40,0% – по сравнению с общей популяцией. Однако, результаты исследования российских ученых (2006) указывают на отсутствие различий в частоте возникновений и характере пороков развития у детей, родившихся после применения МВР и в общей популяции (соответственно 2,7% и 1,7-3,6%)[70, 71].

Этиология СПКЯ еще недостаточно ясна, но эксперименты на животных моделях позволяют утверждать, что помимо генетической предрасположенности, вероятность СПКЯ повышают и такие факторы воздействия на плод, как андрогены, экологические или эпигенетические механизмы [167]. Исходя из этого, онтогенетический путь к СПКЯ может начинаться еще внутриутробно и если будут найдены ранние предикторы синдрома, то фенотип СПКЯ можно будет определять с самого рождения. L.Ibanez et al., 2007 [240] считают, что

низкий вес при рождении – один из возможных признаков повышенного риска СПКЯ.

Интересно, что девочки, родившиеся у матерей с СПКЯ, с рождения имеют фолликулы больших размеров, чем у сверстниц, и кроме того, у них находят умеренные метаболические нарушения. СПКЯ диагностируют в период полового созревания, когда повышается продукция надпочечниковых андрогенов, когда имеет место неустойчивость цирхорального ритма гонадотропинов, гипопрогестеронемия, гиперинсулинемия и ановуляция [74]. В позднем репродуктивном возрасте у женщин с СПКЯ менструальные циклы становятся регулярными; с наступлением менопаузы у этого контингента женщин резко возрастает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы [155, 265].

Особенности течения беременности, состояния плодов и новорожденных при эндокринном бесплодии широко освещают данные литературы, однако, в доступных публикациях отсутствует исчерпывающая информация о течении беременности по триместрам в зависимости от метода её наступления при СПКЯ, от оценки эмбрио-трофобластических структур в ранние сроки гестации, от состояния формирующегося плацентарного комплекса, что, на наш взгляд, представляется наиболее актуальной проблемой ВРТ.

#### **1.4. Методы диагностики состояния плода при беременности.**

##### **1.4.1. Данные анамнеза и объективное обследование.**

Диагностика внутриутробного состояния плода должна быть основана на анализе данных анамнеза: возраст пациентки, наличие экстрагенитальной патологии, гинекологические заболевания, особенности менструальной функции, акушерский анамнез, наличие вредных привычек, наличие профессиональных вредностей. Необходимо оценить течение настоящей беременности: угроза прерывания, ранний гестоз, анемия, гипотония, повышение артериального давления. Следует обратить внимание на жалобы беременной, а именно: увеличение или угнетение двигательной активности плода, «тест шевеления плода».

При объективном исследовании оценивают состояние тонуса матки, измеряют высоту стояния дна матки, окружность живота, сопоставляя их с массой тела и ростом беременной, а также сроком беременности. После осмотра и измерения высоты дна матки проводят выслушивание сердцебиения плода акушерским стетоскопом [2].

#### 1.4.2. Определение состояния плода и фетоплацентарного комплекса с помощью ультразвуковой диагностики.

Аntenатальная ультразвуковая диагностика является эффективным методом исследования фетоплацентарного комплекса, с помощью которого можно объективно оценить фетометрические параметры плода, определить сердечную деятельность плода, дыхательные движения, тонус плода, оценить структуру плаценты, объем околоплодных вод, что в целом позволяет оценить состояние плода и плаценты, соотнести его с течением беременности [2, 105].

#### 1.4.3. Antenатальная кардиотокография.

Кардиотокография представляет собой метод функциональной оценки состояния плода на основании регистрации частоты сердечных сокращений и их изменений в зависимости от активности самого плода, действия внешних раздражителей или сокращения матки. Оценку кардиотокограммы начинают с анализа базальной частоты сердцебиения плода. Характеристику базального ритма дополняют оценкой его вариабельности. Вариабельность базального ритма характеризуется мгновенными и пролонгированными осцилляциями. Изменения пролонгированных осцилляций являются индикаторами оксигенации плода и его компенсаторных реакций на стресс. Важнейшей характеристикой кардиотокограммы являются медленные приходящие колебания частоты сердцебиения плода в виде учащений, получивших название акцелераций, и урежений, которые называются децелерациями [2].

#### 1.4.4. Гормональный профиль и белки беременности.

Благодаря интенсивному развитию эндокринологии в последние десятилетия были идентифицированы многие биологически активные соединения, которые осуществляют эндокринную регуляцию гестационного

процесса. Основными гормонами и плацентарными белками являются прогестерон, эстрадиол, эстриол, 17-ОН прогестерон, кортизол, тиреотропный гормон, тироксин (Т<sub>4</sub>), трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), пролактин, адренокортикотропный гормон, плацентарный лактоген, ингибин, тестостерон, дегидроэпиандростерон; хорионический гонадотропин человека, транспортные белки (транскортин, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий глобулин), специфические белки беременности (ТБГ, гликоделин, РАРР-А, АФП, ПАМГ-1) [2, 25, 137].

Изменения гормонального статуса являются самыми ранними симптомами развивающейся патологии, предшествующими появлению эхографических признаков. С целью биохимического скрининга на синдром Дауна и открытые дефекты нервной трубки исследуются  $\alpha$ -фетопротеин, хорионический гонадотропин человека, свободный эстриол в сроке с 14-й по 21-ю неделю беременности, а также уровень ассоциированного с беременностью белка А. Для комплексной оценки функционирования фетоплацентарного комплекса рекомендуется наблюдение за уровнем гормонов: плацентарного лактогена и хорионического гонадотропина человека, эстрогенов, прогестерона, а также плацентарного альфа-1-микροглобулина фертильности (белка беременности) [92, 94, 106, 126].

При физиологически протекающей беременности основная роль в регуляторных процессах, обеспечивающих её нормальное развитие, принадлежит хориону и трофобласту, которые через продукцию ХГ определяют уровень синтеза стероидов желтым телом и запускают нейрогуморальный механизм адаптационных реакций организма матери и развивающейся беременности [81].

Выработка хорионического гонадотропина – гликопротеина, синтезируемого клетками трофобласта с 10 дня развития эмбриона, продолжается в течение всей беременности. Пик концентрации хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) приходится на 10-11 недели беременности, затем его концентрация начинает медленно снижаться. Пониженная концентрация ХГЧ

может говорить об эктопической беременности или угрожающем самопроизвольном выкидыше.

РАРР-А в пренатальном скрининге I триместра беременности – маркер риска синдрома Дауна и других хромосомных аномалий плода, таких как синдром Эдвардса, Патау, Клайнфельтера, Корнелии де Ланге, Шерешевского-Тернера и др. Высокомолекулярный гликопротеин РАРР-А при беременности вырабатывается в большом количестве трофобластом и поступает в материнскую систему циркуляции. Концентрация его в сыворотке крови матери увеличивается с увеличением срока беременности. По биохимическим свойствам РАРР-А относится к металлопротеазам. Он обладает способностью расщеплять один из белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста, который является важным фактором развития плода. Предполагается, что РАРР-А участвует также в модуляции иммунного ответа материнского организма при беременности. РАРР-А ингибирует пролиферативную активность лимфоцитов, поэтому он входит в группу белков-иммуносупрессоров к которым относятся ХГЧ, трофобластический  $\beta_1$ -глобулин (ТБГ),  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) и гликоделин. Эти белки *in vivo* обеспечивают подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду.

Ряд серьезных клинических исследований свидетельствуют о диагностической значимости РАРР-А в качестве скринингового маркера риска хромосомных аномалий развития плода на ранних сроках беременности (в I триместре), что является принципиально важным в диагностике хромосомных аномалий [97, 220, 233].

В течение первых 8 недель беременности концентрация РАРР-А в сыворотке крови удваивается каждые 4,9 суток. Но из-за очень низкого исходного уровня этого белка в кровотоке большинство исследователей достоверно оценивали его содержания только через 5-6 недель после зачатия, то есть к моменту наиболее резкого прироста концентрации хорионического гонадотропина.

Уровень PAPP-A зависит от веса матери, курения, пола плода, а также способа достижения беременности (вспомогательных репродуктивных технологий) [97].

Важную информацию о децидуальной ткани формирующейся плаценты до 16 недель беременности дает исследование альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) – гликоделина плацентарного белка PP14, гликопротеина с сильной иммуносупрессорной и контрацептивной активностью [92].

Человеческий гликоделин считается биохимическим маркером развития беременности, главным образом активности железистого эпителия при имплантации и плацентации. При наступлении беременности содержание гликоделина в сыворотке быстро увеличивается, достигая максимума между 6 и 12 неделями. После 16 недель концентрация уменьшается и выходит на плато, начиная с 24 недель. У мужчин АМГФ синтезируется в эпителии семенных пузырьков. Существует три изоформы гликоделина: гликоделин – S, гликоделин – А и гликоделин – F [93, 227]. Эти изоформы имеют сходный белковый состав, но различные карбогидратные мотивы.

Гликоделин-S в наибольших количествах встречается в семенной плазме, супрессируя процессы преждевременной капацитации, делает возможным имплантацию и плацентацию, ингибируя иммунный ответ против аллогенного плода.

Гликоделин-F выделяется из фолликулярной жидкости. Он способен ингибировать связывание сперматозоидов с *Zona pellucida* и супрессирует индуцированную прогестероном акросомную реакцию.

Гликоделин-A синтезируется в эпителии желез эндометрия в лютеиновую фазу цикла и в децидуальной ткани плаценты в I триместре беременности, находясь в больших количествах в амниотической жидкости. Показано, что по количеству гликоделина – А в менструальной крови можно судить о состоянии эндометрия и поддержании успеха фертильности [52, 209, 247, 269].

Неспецифическим маркером состояния плода является альфа-фетопротеин-гликопротеин с молекулярной массой 69 тыс., физиологически

вырабатывающийся в больших количествах желточным мешком эмбриона, а после его атрофии – печенью плода. Хромосомные нарушения, такие как синдром Дауна, сопровождаются снижением уровня АФП. Часто изменения уровня АФП связаны с наличием акушерской патологии у матери. Определение уровня АФП совместно с ХГЧ и свободным эстриолом входит в состав тройного теста, выявляющего риск отклонений развития плода и проводится между 15 и 20 неделями беременности [43].

Диагностически значимыми белками при плацентарной недостаточности являются трофобластический бета-гликопротеин, плацентарный альфа-1-микроглобулин и гликоделин.

ТБГ – специфический белок беременности и связанных с нею заболеваний (пузырный занос, хорионэпителиома); синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта и секретируется в кровотоки матери. ТБГ обнаруживается в сыворотке крови на протяжении всей беременности, достигая максимума к 35-38 неделям. Отсутствие положительной динамики или снижение концентрации ТБГ в сыворотке крови беременных женщин по сравнению с нормой наблюдается при угрозе прерывания беременности в I и II триместрах, ЗРП, анэмбрионии и внутриутробной гибели плода; при беременности, осложненной артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией. Уровень ТБГ в сыворотке крови матери резко возрастает при многоплодии, сахарном диабете, гемолитической болезни плода, перенашивании беременности [143].

ПАМГ-1 является одним из основных секреторных белков децидуальной части плаценты. Основная функция ПАМГ-1 – регуляция митогенной и метаболической активности инсулиноподобных факторов роста. Повышенный уровень ПАМГ-1 является дополнительным диагностическим признаком, подтверждающим внутриутробное страдание плода; основанием для целенаправленного комплексного обследования беременных при отсутствии клинической симптоматики плацентарной недостаточности; прогностическим критерием высокого риска перинатальных осложнений, связанных с внутриутробной гипоксией и внутриутробной задержкой роста плода.

Для выявления фетоплацентарных нарушений рекомендуется исследование сыворотки крови матери на концентрацию ПАМГ-1, начиная с 16-17 недель до 33-35 недель беременности.

Большое значение в развитии беременности и нормальных взаимоотношений в системе мать-плод имеет плацентарный лактоген (ПЛ). Он обладает активностью пролактина и иммунологическими свойствами гормона роста, поддерживает стероидогенез в желтом теле яичника в I триместре беременности. Основная биологическая роль ПЛ заключается в регуляции углеводного и липидного обменов, усилении синтеза белка в организме плода, от чего в определенной мере зависит его масса.

ПЛ синтезируется клетками трофобласта, поступает в организм матери, где быстро метаболизируется. Период его полураспада короткий: при низкой концентрации гормона он колеблется в пределах от 11 до 13 минут, при высокой – от 25 до 30 минут. Чрезвычайно короткий период полужизни (20 минут), отсутствие суточной ритмики секреции и наличие единственного источника его синтез (плацента) позволяет использовать ПЛ для диагностики функционального состояния этого органа [139].

К стероидным гормонам плаценты относятся эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол). Эстрогены воздействуют на обменные процессы и рост матки, вызывая гиперплазию и гипертрофию эндометрия и миометрия, принимают активное участие в развитии родового акта. Местом выработки эстрогенов является синцитиотрофобласт. Продукция эстрогенов находится в прямой зависимости от состояния маточно-плацентарного кровообращения и наличия предшественников, вырабатываемых в организме матери и плода. Эстрогены относятся к гормонам плацентарного комплекса [139].

Стероидным гормоном плацентарного происхождения является прогестерон. Биологическая роль его в развитии беременности велика. Он участвует в имплантации плодного яйца, подавляет сокращения матки, поддерживает тонус истмико-цервикального отдела, стимулирует рост матки при беременности и участвует в стероидогенезе. Он оказывает иммунодепрессивное

действие, что также очень важно для развития плодного яйца (в подавлении реакции отторжения). Прогестерон синтезируется в синцитиотрофобласте уже в ранние сроки беременности. Продукция гормона увеличивается по мере увеличения срока гестации [139].

#### 1.4.5. Окислительный стресс и антиоксидантная защита.

Одна из интереснейших тем, обсуждаемых сегодня в рамках физиологии и патологии репродукции, носит название окислительный стресс, которым обозначается необратимая окислительная модификация биомолекул, сопровождающаяся избыточным накоплением прооксидантов или свободных радикалов [68, 216]

Продукция свободных радикалов – обычное явление в процессе окислительно-восстановительного моделирования биомолекул [216, 266].

Активные формы кислорода – свободные радикалы – обеспечивают защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета, принимают участие в синтезе биологически активных веществ [98].

При нормальном функционировании клетки скорость продукции и удаление активных форм кислорода относительно постоянны и сбалансированы за счёт действия механизмов контроля [267].

Наступление беременности не изменяет показателя антиоксидантной ёмкости плазмы крови [15].

Однако, N. Wibowo et al., 2012 [168], отмечают снижение антиоксидантной активности сыворотки крови и выраженное увеличение продуктов ПОЛ перед своевременными родами, что оказывает влияние на структурные свойства липидного бислоя мембран, обуславливая повышенную их проницаемость для окислительных веществ перед родами и чувствительность матки к утеротоническим препаратам. Аналогичная ситуация происходит при развитии преждевременных родов. E. Jauniaux., L. Poston et al., 2006 [219], сообщают о том, что именно окислительный стресс и повышение оксигенации стимулирует выработку различных трофобластических белков, таких как хорионический гонадотропный гормон и эстрогены.

Нарушение баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, способствует повреждению клеточных мембран (оксидативный стресс) и имеет место в патогенезе снижения фертильности, включая неудачи экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, а также осложнений беременности [107, 134, 175, 189, 217], в частности, первичные структурные и функциональные изменения при хронической плацентарной недостаточности, обусловленной различными причинами, носят неспецифический характер и вызваны усилением процессов свободнорадикального и перекисного окисления низкомолекулярных и белковых молекул [44, 45, 53, 91, 151].

Свободные радикалы, образующиеся в повышенных количествах при перекисном стрессе, токсичны для эндотелиальных клеток, приводят к нарушению трансмембранного транспорта кальция, натрия, магния, калия, способствуя в конечном итоге развитию ХрПН [151].

В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система (АОС), представляющая собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей и органов, направленная на поддержание свободнорадикальных процессов на физиологическом уровне, включающая эндогенные ферментативные и неферментативные антиоксиданты [128].

Сведения о состоянии окислительно-оксидантной системы при беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников малочисленны.

### Резюме.

Таким образом, данные литературы говорят о синдроме поликистозных яичников как о наиболее распространенной эндокринопатии у женщин репродуктивного возраста. К концу XX века в понимании СПКЯ пришло новое осмысление синдрома как глобальной проблемы соматического здоровья (метаболические расстройства, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа), а также нарушений репродуктивной функции, которые констатировались с момента открытия синдрома [29].

Основными способами восстановления фертильности у больных с СПКЯ следует считать вспомогательные репродуктивные технологии для достижения беременности в конкретном цикле стимуляции овуляции. В понятие ВРТ входят методы экстракорпорального оплодотворения, а также зачатие естественным путем в результате различных методов индукции овуляции. При этом важно не только сохранить беременность, дать женщине, семье, обществу ребенка, но значительно важнее сделать так, чтобы этот ребенок стал полноценным членом общества. Именно этой высокой задачей определяется актуальность выполненной нами работы, в которой мы затрагиваем неосвещенные вопросы комплексной оценки эмбрио-трофобластических структур в ранние сроки гестации, системы «мать-плацента-плод» на протяжении всей беременности с последующей разработкой прогностических критериев осложнений гестации, осложнений перинатальной патологии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 2.1. Клинические группы наблюдения.

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).

Биохимические, гормональные анализы и исследование белков беременности выполняли в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (зав. лаб. д.м.н., проф. С.Б. Назаров), в лабораториях «Диамед» (г. Иваново), «Ситилаб» (г. Тула).

Нами проведено наблюдение и обследование 158 беременных женщин с СПКЯ (шифр МКБ – Х E28.2) начиная с 4-6 недель гестации, вставших на учет в женских консультациях. 83 женщины с СПКЯ, беременность у которых была достигнута с помощью индукции овуляции по поводу ановуляторного бесплодия, составили I группу, во II группу вошли 75 женщин с СПКЯ, беременность у которых наступила с помощью ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) в полость матки при безуспешности консервативного лечения. Данная попытка ЭКО и ПЭ 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 в I группе женщин проводилась хлортрианизена-кломифена цитратом (КЦ) стандартной схемой с 5-го по 9-ый день цикла. Начальная доза (50 мг/сут) рассматривалась как пробный курс. В каждом цикле стимуляции дозу увеличивали на 50 мг/сут, максимум до 250 мг/сут. Эффективная доза составляла обычно 100-150 мг/сут. При достижении овуляции продолжительность терапии кломифеном цитратом была не более 6 циклов. В случаях нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у 7 пациенток для повышения эффективности стимуляции кломифена цитратом применяли комбинацию препаратов кломифена цитрата и метформина (МФ) в дозе 1000 мг/сут в течение 3 месяцев. С 5-6 недель беременности в этой группе женщин назначался

утрожестан по 100 мг два раза в день per vaginam до 16-20 недель беременности. При болевом синдроме применялись спазмолитики; проводилась профилактика плацентарной недостаточности препаратами, улучшающими микроциркуляцию и реологические свойства крови, способствующими расслаблению мускулатуры матки.

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 (ХГЧ). С момента ПЭ начиналась терапия гормональными препаратами – микронизированным прогестероном 400 мг/сутки или дидрогестероном 40 мг/сутки. При отсутствии признаков угрожающего выкидыша у 20 пациенток проводили снижение дозы гестагенов до средней суточной 200 мг микронизированного прогестерона или 20 мг дидрогестерона с последующей отменой к 16-18 неделям беременности. При нарушениях гемостаза (выраженной гиперкоагуляции) проводили лечение этой патологии под динамическим контролем клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования антиагрегантными, антикоагулянтными, нормализующими сосудистый тонус лекарственными средствами.

Несмотря на комплекс проводимых мероприятий, беременность спонтанно прервалась в I триместре у 55 пациенток (34,8%) из 158: в 30 наблюдениях (36,1%) из 83 в первой группе и в 25 (33,3%) из 75 – во второй. Прерывание было связано с неразвивающейся беременностью, а также проходило по типу классического выкидыша с последовательными клиническими этапами: угрожающий выкидыш, начавшийся, аборт в ходу. Гормонального обследования у этих пациенток не было в связи с ранними сроками прерывания беременности.

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 (ПКЯ) 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 и завершение беременности рождением доношенного или недоношенного ребенка.

Критериями исключения пациенток из клинических групп послужило бесплодие, обусловленное другими факторами, а именно: различными формами эндометриоза; трубно-перитонеальным, цервикальным, анатомическим, мужским бесплодием; тяжелой экстрагенитальной патологией.

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

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.

На каждую пациентку заполнялась специально разработанная «Карта обследования беременной женщины», в которую вносились результаты исследований из индивидуальной карты беременной и родильницы, истории болезни и родов, истории развития новорожденного.

Беременные обследованы в динамике I, II и III триместров. Исход беременности прослежен у всех 133 пациенток.

## **2.2. Методы исследования.**

При проведении общеклинического обследования беременных подробно собирался анамнез в отношении перенесенных ранее и сопутствующих настоящей беременности экстрагенитальных и генитальных заболеваний, психологической и

социальной дезадаптации женщин, стрессовых ситуаций, интоксикации и курения.

Большое значение придавалось акушерско-гинекологическому анамнезу: возрасту менархе, особенностям менструального цикла, репродуктивной функции.

При оценке течения настоящей беременности рассматривались наличие и тяжесть синдрома гиперстимуляции яичников, угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, хронической внутриутробной гипоксии, многоводия, маловодия, анемии, острых воспалительных заболеваний.

При обследовании пациенток применялись традиционные методы: общий осмотр, наружное акушерское исследование, измерение в динамике высоты стояния дна матки и величины окружности живота, проводился контроль массы тела, показателей гемодинамики.

Все женщины были осмотрены терапевтом, окулистом, при необходимости эндокринологом.

Срок беременности устанавливался на основании совокупности следующих данных: даты последней менструации, переноса эмбриона в матку, УЗИ, первого шевеления плода.

Течение раннего неонатального периода у новорожденных оценивали по шкале Апгар, определяли массу тела и рост ребенка, вычисляли пондеральный индекс, учитывали соответствие этих показателей гестационному возрасту ребенка по системе процентильных кривых.

### **Лабораторные методы исследования.**

Материалом для исследования служила периферическая кровь из локтевой вены женщины, содержимое цервикального канала, моча.

Общеклинический анализ крови с определением количества эритроцитов, уровня гемоглобина, с расчётом лейкоцитарной формулы, определением количества тромбоцитов проводился на калориметре фотоэлектрическом АП-1 (Россия). Биохимические показатели крови включали определение общего белка,

глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, печеночных трансаминаз, магния. 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. Проводились: иммуноферментный анализ на выявление ВИЧ-инфицированности; анализы мочи с определением удельного веса, уровня протеинурии, микроскопического осадка; бактериоскопическое и бактериологическое исследование содержимого цервикального канала и уретры.

### **Оценка гемостаза.**

Кровь для исследования в количестве 10 мл брали утром натощак из кубитальной вены и проводили расширенное исследование гемостазиограммы, оценивая сосудисто-тромбоцитарное (число тромбоцитов в венозной крови, агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом, агрегация тромбоцитов с ристомидином, агрегация тромбоцитов с коллагеном, ретракция сгустка) и коагуляционное (АПТВ, протромбин по Квику, МНО, активированное время рекальцификации, время свертывания венозной крови, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, D-димер, протеин С, фибринолитическая активность) звенья гемостаза.

Оценка состояния эндотелия проводилось с помощью маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда.

### **Исследование белков «зоны» беременности и гормонов.**

Для оценки состояния экстраэмбриональных структур и хориально-плацентарной области матки определяли в плазме крови содержание белков, индуцируемых свободными рибосомами материнской (ПАМГ-1) и плодовой (ТБГ) частей плаценты. Определение ПАМГ-1 в сыворотке периферической венозной крови проводили методом иммуноферментного анализа, имеющего чувствительность 1 нг/мл, с применением отечественных наборов фирмы «Диагностика», г. Москва. Определение концентрации трофобластического  $\beta$ -1 гликопротеина в сыворотке крови осуществляли набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации трофобластического  $\beta$ -1

гликопротеина в сыворотке крови (ТБГ – ИФА БЕСТ) с использованием контрольных образцов с известным содержанием ТБГ в мкг/мл (коммерческие системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область, Россия). Иммуноферментное определение альфа-2- микроглобулина фертильности, АМГФ (гликоделина) проводили набором реагентов для иммуноферментного определения АМГФ – АМГФ-Фертитест-М в мкг/мл. Указанные белки беременности определяли в 7-8 недель гестации, соответствующих «пику» первой волны инвазии цитотрофобласта, так как действие повреждающего агента именно в эти сроки может нарушить формирование полноценного плацентарного ложа и плаценты, способствуя в дальнейшем плацентарной недостаточности. Второе исследование проводилось в 9-12 недель беременности на фоне формирующейся плаценты.

Содержание ассоциированного с беременностью протеина-А плазмы крови (РАРР-А) определяли твердофазным двухшаговым иммунофлуоресцентным методом с применением непрямой сэндвич-методики с использованием тест систем «DELFIAGreehCG $\beta$ kit» и «DELFIA PAPP-A» производства WallacOy, Mustionkatu 6, FI-20750 Turcu, Finland в 11-12 и 13-14 недель беременности. Уровень сывороточных маркеров выражали в кратности к медиане (MoM), нормальные значения находились в пределах 0,5-2,0 MoM.

С целью диагностики пороков развития нервной трубки плода, синдрома Дауна между 16 и 20 неделями беременности определяли  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) в сыворотке крови беременных методом радиоиммунологического анализа с помощью наборов «Амир-кард».

В 7-8, 10-12 недель беременности всем обследованным женщинам с целью характеристики функции желтого тела и трофобласта в сыворотке крови радиоиммунологическим анализом определяли  $\beta$ -субъединицу хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ) (МЕД/мл) с использованием тест систем «DELFIAGreehCG $\beta$ kit» и «DELFIA PAPP-A» производства WallacOy, Mustionkatu 6, FI-20750 Turcu, Finland, что входило в том числе в комплексную пренатальную диагностику нарушений развития ребенка (ультразвуковое скрининговое

обследование в 11-14 недель беременности, определение материнских сывороточных маркеров – РАРР-А и свободная  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина) с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомными нарушениями).

Определение содержания в периферической крови эстриола (Э), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ) проводилось в 14, 26-28, 33-34 недели беременности радиоиммунологическим методом (иммуноферментный анализ) с помощью соответствующих наборов «Diamaga» (Италия). Полученные результаты выражали в наномоль на 1 л сыворотки (нмоль/л).

### **Ультразвуковое и доплеровское исследование плацентарной системы.**

С целью оценки состояния эмбриона/плода проводили ультразвуковое исследование на сроке 7-12 недель при помощи ультразвукового прибора ProsoundL10 Aloka (Япония), работающего в режиме цветного доплеровского картирования. С помощью трансвагинального датчика частотой 4-7 МГц в I триместре беременности оценивали развитие эмбриона и внезародышевых структур плодного яйца.

Для определения роста и развития эмбриона при продольном сканировании определяли копчик-теменной размер (КТР). Жизнеспособность эмбриона/плода оценивалась путем регистрации ритма частоты сердечных сокращений (ЧСС). Состояние экстраэмбриональных образований (амниотической, хориальной полостей, желточного мешка и хориона) оценивали качественно и количественно. Эхографическая оценка желточного мешка заключалась в определении средне-наружного диаметра, формы, толщины и эхогенности его стенки. Ультразвуковое исследование хориона состояло в определении его эхогенности, структурности и толщины. Функционирование сосудов маточно-плацентарного русла оценивали по характеру кровотока в маточных и спиральных артериях беременной. Исследование гемодинамики в маточных артериях осуществляли при продольном сканировании в области боковых стенок малого таза.

Комплексное ультразвуковое исследование во II (в 21-27 недель) и III (в 33-36 недели) триместрах беременности включало фетометрию (бипариетальный, лобно-затылочный размер головки, длина бедренной кости, окружность живота), оценку сердечной деятельности плода, его дыхательных движений, двигательной активности и тонуса, плацентографию, включающую определение структуры, локализации плаценты, степень зрелости плаценты. Количество околоплодных вод оценивали путем вычисления амниотического индекса по методике, предложенной J.Phelan et al. [239]. В эти же сроки изучали маточно-плодово-плацентарную гемодинамику по данным УЗ-доплерометрии.

Для изучения маточно-плацентарной, плодово-плацентарной и внутриплацентарной гемодинамики в 7, 10, 12 недель регистрировали скорость кровотока в маточных артериях, спиральных артериях (в непосредственной близости к базальной мембране в зоне повышенной эхогенности), артериях пуповины плода, её терминальных ветвях (в толще плаценты вблизи хориальной мембраны). Допплеровские кривые скорости кровотока регистрировали в период двигательного покоя и апноэ плода на протяжении 6-7 сердечных циклов и вычисляли средние значения показателей, а именно: в спектре артериальных сосудов определяли общепринятые углозависимые показатели сосудистой резистентности – ПИ, ИР и СДО по методике, описанной А.Н. Стрижаковым, А.Т. Буниным и М.В. Медведевым [122]. Критериями нарушения кровотока в данных сосудах служило повышение индекса периферического сосудистого сопротивления более чем на 2 сигмальных отклонения по сравнению с нормой.

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. Используя данные, полученные при ультразвуковом исследовании и кардиотокографии, оценивали биофизический профиль плода.

Методы исследования и количество исследований отражает таблица 2.1.

## Методы и количество исследований

№ п/п	Методы исследования	Исследуемые группы			Всего n= 133
		I n=53	II n=50	Контрольная группа n= 30	
1.	Клинические	53	50	30	133
2.	Лабораторные:				
2.1.	Общий анализ крови	159	150	90	399
2.2.	Биохимические анализы крови	106	100	60	266
2.3.	Показатели гемостаза	2385	2250	1350	5985
2.4.	Белки «зоны» беременности и гормоны крови	625	495	258	1378
2.5.	Общий анализ мочи	159	150	90	399
2.6.	Бактериоскопические	106	100	60	266
2.7.	Бактериологические	106	100	60	266
3.	Инструментальные:				
3.1.	Ультразвуковое и доплеровское исследование	769	730	381	1880
3.2.	Кардиотокографическое исследование плода	53	50	30	133
	Итого:				
	1. Клинические	53	50	30	133
	2. Лабораторные	3699	3345	1908	8952
	3. Инструментальные	822	780	411	2013
	Всего:	4574	4175	2349	11098

### **Математическая обработка.**

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. Использовались статистические символы:  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – ошибка среднего,  $p$  – достигнутый уровень значимости;  $n$  – объём выборки. Критический уровень значимости при проверке статистических данных принимался равным 0,05 [107].

Учитывая характер распределения, отличный от нормального, описание результатов РАРР-А и ХЛ представлено в виде медианы – середины распределения изучаемого признака и интерквартильного интервала ME [Q25; Q75].

Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ Statistica 6,0 Stat Soft. Для оценки диагностических и 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 (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ – 95%) с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

### ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.

#### 3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач было обследовано 103 женщины с синдромом поликистозных яичников при беременности 4-41неделя.

Возраст обследованных колебался от 29 до 40 лет. Средний возраст пациенток первой группы составлял  $32,9 \pm 3,2$  года, второй –  $34,57 \pm 4,39$  года, контрольной –  $29,4 \pm 2,8$  года (табл.3.1.1.) без достоверных различий между группами.

Таблица 3.1.1.

Возраст матерей к моменту родов

Возраст матерей в годах	Группы обследованных женщин			
	Контрольная группа n=30	Основные группы		
		I n=53	II n=50	Всего n=103
29-35	20 (66,67%)	33 (62,27%)	32 (64,0%)	65 (63,11%)
36 и старше	10 (33,33%)	20 (37,73%)	18 (36,0%)	38 (36,89%)

Одним из существенных моментов формирования синдрома поликистозных яичников является антенатальный период развития женщины и её масса при рождении [90, 213, 255, 263].

Это побудило нас выяснить массу тела при рождении наших пациенток, как фактор риска формирования синдрома поликистозных яичников (табл. 3.1.2.).

Таблица 3.1.2.

Средняя масса женщин с синдромом поликистозных яичников при рождении

Средняя масса женщин при рождении			
Контрольная группа	Основные группы		
n= 30	I n= 53	II n= 50	Всего n= 103
3550,0±70,0	2500,0±50,0**** ОР <sub>I-к</sub> 3,811 ДИ 2,229-6,516	2600,0±20,0**** ОР <sub>II-к</sub> 2,371 ДИ 1,682-3,342	2650,0±75,0**** ОР <sub>I,II-к</sub> 1,94 ДИ 1,508-2,497

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

Как свидетельствует таблица 3.1.2. масса женщин с синдромом поликистозных яичников при рождении была достоверно ниже, чем у здоровых беременных ( $p_{I,II-к} < 0,001$ ), что повысило риск развития СПКЯ у этих пациенток (ОР<sub>I,II-к</sub> 1,94, 95% ДИ 1,508-2,497). Указанное обстоятельство является косвенным показателем воздействия стрессовых внутриматочных условий на жизнедеятельность развивающегося плода [186].

Структура и уровень экстрагенитальной патологии женщин представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3.

## Структура и уровень перенесенной экстрагенитальной патологии женщин

Экстрагенитальная патология	Группы обследованных женщин			
	Контрольная n=30	Основные группы		
		I n=53	II n=50	Всего n=103
1	2	3	4	5
Детские инфекции Относительный риск (ДИ –95%)	15 (50,0%)	37 (69,81%)	39** (78,0%) ОР <sub>II-к</sub> 1,56 ДИ 1,059- 2,297	76* (73,79%) ОР <sub>I,II-к</sub> 1,776 ДИ 1,013- 2,149
Диффузный эндемический зоб	0	3 (5,66%)	5* (10,0%)	8*** (7,77%)
Нарушение жирового обмена Относительный риск (ДИ – 95%)	1 (3,33%)	10** (18,87%) ОР <sub>I-к</sub> 1,522 ДИ 1,166- 1,987	12*** (24,0%) ОР <sub>II-к</sub> 1,628 ДИ 1,253- 2,114	22*** (21,36%) ОР <sub>I,II-к</sub> 1,299 ДИ 1,127- 1,497
Миопия	4 (13,33%)	8 (15,09%)	6 (12,0%)	14 (13,59%)
Хроническая артериальная гипертензия Относительный риск (ДИ – 95%)	1 (3,33%)	10** (18,87%) ОР <sub>I-к</sub> 1,522 ДИ 1,166- 1,987	12*** (24,0%) ОР <sub>II-к</sub> 1,628 ДИ 1,253- 2,114	22*** (21,36%) ОР <sub>I,II-к</sub> 1,299 ДИ 1,127- 1,497
Вегетососудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу	0	5* (9,43%)	2 (4,0%)	7** (6,79%)

1	2	3	4	5
ВСД по гипотоническому типу	0	1 (1,89%)	2 (4,0%)	3 (2,91%)
Пролапс митрального клапана	0	1 (1,89%)	0	1 (0,97%)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1 (3,33%)	2 (3,77%)	1 (2,0%)	3 (2,91%)
ОРЗ (в анамнезе)	15 (50,0%)	30 (56,6%)	34 (68,0%)	64 (62,13%)
Хронический бронхит	1 (3,33%)	2 (3,77%)	1 (2,0%)	3 (2,91%)
Вазомоторный /аллергический ринит	1 (3,33%)	1 (2,0%)	1 (1,89%)	2 (1,94%)
Хронический тонзиллит	0	5 <sup>***</sup> (10,0%)	7 <sup>*</sup> (13,2%)	12 <sup>****</sup> (11,65%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта всего, в том числе:	2 (6,67%)	5 (9,44%)	5 (10,0%)	10 (9,71%)
– хронический гастрит	0	1 (2,0%)	1 (1,89%)	2 (1,94%)
– заболевания печени (ДЖВП)	2 (6,67%)	4 (8,0%)	3 (5,66%)	7 (6,79%)
– хронический колит	0	0	1 (1,89%)	1 (0,97%)

1	2	3	4	5
Заболевания мочевыделительной системы всего, в том числе:	1 (3,33%)	2 (3,77%)	5 (10,0%)	7 (6,8%)
– хронический пиелонефрит	1 (3,33%)	0 <sup>y</sup>	4 (7,55%)	4 (3,88%)
– хронический цистит	0	2 (4,0%)	0	2 (1,94%)
– мочекаменная болезнь	0	0	1 (1,89%)	1 (0,97%)
Сколиотическая болезнь	0	2 (4,0%)	2 (3,77%)	4 (3,88%)
Нет экстрагенитальных заболеваний	20 (66,67%)	0 <sup>****</sup>	0 <sup>****</sup>	0 <sup>****</sup>
Два и более экстрагенитальных заболевания	0	9 <sup>***</sup> (18,0%)	10 <sup>***</sup> (18,87%)	19 <sup>****</sup> (18,45%)

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yy –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Изучение экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах показало, что все пациентки с СПКЯ страдали тем или иным хроническим заболеванием, которое могло оказывать негативное влияние на функционирование репродуктивной системы. Наиболее распространенными были инфекционно-

воспалительные болезни, которые перенесли все женщины I, II и контрольной групп. 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 1,776 раза ( $OR_{I,II-K} 1,776$ , 95% ДИ 1,013-2,149;  $OR_{II-K} 1,56$ , 95% ДИ 1,059-2,297).

Эндокринопатии (диффузный эндемический зоб, нарушение жирового обмена) имели место у 24,53% женщин I группы и у 34,0% – II. В контрольной группе ожирение было у 1 женщины (3,33%), заболеваний щитовидной железы не было ( $p_{I,II-K} < 0,02$ ;  $p_{I-K} < 0,02$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ). Риск развития нарушений жирового обмена у пациенток с СПКЯ составил 1,299 ( $OR_{I,II-K} 1,299$  ДИ 1,127-1,497).

Сердечно-сосудистой патологией (хроническая артериальная гипертензия, вегето-сосудистая дистония, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен) достоверно чаще страдали пациентки I группы – 35,85% и II – 34,0% по сравнению с контролем – 3,33% ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Относительный риск развития хронической артериальной гипертензией у женщин с СПКЯ был в 1,299 раз выше, чем у женщин группы контроля ( $OR_{I-K} 1,522$  ДИ 1,166-1,987;  $OR_{II-K} 1,628$  ДИ 1,253-2,114).

Болезни желудочно-кишечного тракта одинаково часто встречались в I (9,44%) и II (10,0 %) группах, не отличаясь достоверностью от группы контроля (6,67%).

Заболевания мочевыделительной системы были выявлены у 3,77 % женщин I группы и 10,0 % женщин II. В контрольной группе хроническим пиелонефритом страдала 1 женщина (3,33%).

Два и более экстрагенитальных заболевания имели 9 (18,0%) женщин I группы и 10 (18,87%) женщин II, тогда как в группе контроля таких пациенток не было ( $p_{I-K} < 0,01$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ).

На момент обследования практически здоровыми были 20 (66,67%) женщин контрольной группы ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ).

Средний возраст наступления менархе достоверно не отличался между группами и составлял в I группе  $14,29 \pm 0,28$  года, во II –  $14,7 \pm 0,54$ , в группе контроля –  $13,57 \pm 0,59$  (табл. 3.1.4.).

Наступление менархе в возрасте 11-15 лет отмечалось у 45,63% женщин I и II групп, что было достоверно реже, чем у женщин контрольной группы, где менархе в этом возрасте имело место у всех обследованных ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Позднее менархе отмечалось у 54,37% женщин I и II групп ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Менструальная функция в виде регулярных менструальных циклов продолжительностью от 21 до 35 дней была у 18 (17,48%) пациенток I и II групп и у всех женщин группы контроля ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Нарушения менструальной функции по типу олигоменореи встречались у 91 (88,35%) женщины I и II групп, тогда как в контроле такой патологии не было ( $p_{I-II} < 0,02$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Опсоменореей страдали 40 пациенток I группы (75,47%) и 44 (88,0%) – II, в контрольной группе этой патологии не было ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

Таблица 3.1.4.

## Становление и характер менструальной функции у обследованных женщин

Параметры	Контроль- ная n=30	Основные группы		
		I n=53	II n=50	Всего n=103
1	2	3	4	5
Становление менструальной функции				
Своевременное	30 (100,0%)	27 <sup>****</sup> (50,94%)	20 <sup>****</sup> (40,0%)	47 <sup>****</sup> (45,63%)
Позднее	0	26 <sup>****</sup> (49,06%)	30 <sup>****</sup> (60,0%)	56 <sup>****</sup> (54,37%)
Средний возраст менархе	13,57 $\pm 0,59$	14,29 $\pm 0,28$	14,7 $\pm 0,54$	14,49 $\pm 0,41$

1	2	3	4	5
Менструальный цикл 21-35 дней	30 (100,0%)	13 <sup>y</sup> **** (24,53%)	5**** (10,0%)	18**** (17,48%)
Опсоменорея	0	40**** (75,47%)	44**** (88,0%)	84**** (81,55%)
Олигоменорея	0	43 <sup>yy</sup> **** (81,13%)	48**** (96,0%)	91**** (88,35%)
Аменорея	0	0	1 (2,0%)	1 (0,97%)

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yy –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Анамнез гинекологических заболеваний обследованных женщин демонстрирует таблица 3.1.5.

Таблица 3.1.5.

Гинекологическая заболеваемость у обследованных женщин в анамнезе

Гинекологические заболевания	Группы женщин			
	Контрольная n=30	Основные группы		
1	2	3	4	5
		I n=53	II n=50	Всего n=103
Воспалительные заболевания нижних отделов половых органов (вагинит, эндоцервицит, эктопия шейки матки, бартолинит) Относительный риск (ДИ-95%)	3 (10,0%)	15* (28,3%)	16** (32,0%)  ОР <sub>II-к</sub> 3,2 ДИ 1,016-10,08	31*** (30,09%)  ОР <sub>I,II-к</sub> 3,875ДИ 1,094-13,729
Воспалительные заболевания верхних отделов половых органов (хронический эндометрит, хронический сальпингоофорит)	2 (6,67 %)	8 (15,09 %)	7 (14,0 %)	15 (14,56%)
Миома матки	0	0	3 (5,66%)	3 (2,91 %)
Бесплодие I	0	23*** (43,4%)	30*** (60,0%)	53*** (51,46%)
Бесплодие II	0	30*** (56,6%)	20*** (40,0%)	50*** (48,54%)

1	2	3	4	5
СПКЯ	0	53 <sup>****</sup> (100,0%)	50 <sup>****</sup> (100,0%)	103 <sup>****</sup> (100,0%)
Верифицированные урогенитальные инфекции в стадии ремиссии:	6 (20,0%)	17 (32,07%)	11 (22,0%)	28 (27,18%)
– хламидиоз	1 (3,33%)	2 (3,77%)	2 (4,0%)	4 (3,88%)
– вирус простого герпеса	0	4 (7,55%)*	1 (2,0%)	5 (4,85%)*
– ЦМВ	0	1 (1,89%)	0	1 (0,97%)
– генитальный кандидоз	5 (16,67%)	10 (18,87%)	8 (16,0%)	18 (17,47%)

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Синдром поликистозных яичников, в 100,0% случаев имевший место как в I так и во II группах обследованных, сопровождался гиперандрогенией, проявляющейся акне, гирсутизмом, жирной себореей, вирилизацией наружных половых органов, абдоминальным ожирением.

Из таблицы 3.1.5. следует, что все женщины I и II групп страдали бесплодием ( $p_{I,II-K} < 0,001$ ), при этом первичное бесплодие встречалось у 51,46% из них ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ), вторичное – у 48,54% ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Длительность бесплодия в I группе, где в 56,6% случаях оно было вторичным, колебалась от 2 до 8 лет и составляла в среднем  $5,5 \pm 2,1$

года. Во II группе вторичное бесплодие было в 40,0% случаях, длительность его составляла 4-10 лет, в среднем  $7,2 \pm 1,7$  года.

Воспалительные заболевания нижних отделов половых органов (вагинит, эндоцервицит, эктопия шейки матки, бартолинит) перенесли 30,09% женщин I и II групп ( $p_{I-к} < 0,05$ ;  $p_{II-к} < 0,02$ ;  $p_{I,II-к} < 0,01$ ) ( $OR_{I,II-к} 3,875$ , 95% ДИ 1,094-13,729). Хроническим эндомиометритом, хроническим сальпингоофоритом страдали 14,56 % женщин I и II групп. Ослабление иммунных реакций, иммунный дефицит имеют место при хронизации воспалительных процессов, что резко снижает качество жизни, нарушает репродуктивное здоровье, включая крайнюю степень – бесплодие [38, 129].

Миома матки встречалась лишь у 5,66% пациенток II группы.

Верифицированные урогенитальные инфекции перенесли 17 (32,07%) беременных I группы, 11 (22,0%) – II и 6 (20,0%) группы контроля.

Проведенный анализ акушерского анамнеза у обследованных беременных показал, что беременность была первой у 23 (43,4%) женщин первой группы, у 30 (60,0%) – второй и 18 (60,0%) – контрольной; повторной – у 30 (56,6%) – первой, 20 (40,0%) – второй и у 12 (40,0%) – контрольной групп (табл. 3.5.).

Акушерский анамнез был отягощен наличием ранних выкидышей у 18 (33,96%) первой и 16 (32,0%) второй групп. В контрольной группе ранних выкидышей не было ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

Неразвивающаяся беременность в анамнезе имела место у 10 (18,87%) пациенток первой группы и 4 (8,0%) – второй ( $p_{I-к} < 0,01$ ;  $p_{II-к} < 0,05$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

Своевременные роды в анамнезе были у 2 (3,77%) обследованных I группы и у 12 (66,67%) женщин контрольной группы, у пациенток второй группы своевременных родов не было ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

На повторнобеременных I и II групп приходилось по 1 беременности, а на каждую пациентку группы контроля приходилось 1,5 беременности. Однако, исход беременностей был разным, о чем свидетельствует табл. 3.1.6.

Характер репродуктивной функции у обследованных женщин

Параметры	Группы наблюдения			
	Контроль- ная n=30	Основные группы		
		I n=53	II n=50	Всего n=103
1	2	3	4	5
Первобеременные женщины	18 (60,0%)	23 (43,4%)	30 (60,0%)	53 (51,46%)
Повторнобеременные женщины, у них в анамнезе:	12 (40,0%)	30 (56,6%)	20 (40,0%)	50 (48,54%)
– своевременные роды	12 (40,0%)	2 <sup>****</sup> (3,77%)	0 <sup>****</sup>	2 <sup>****</sup> (1,94%)
– ранние выкидыши	0	18 <sup>****</sup> (33,96%)	16 <sup>****</sup> (32,0%)	34 <sup>****</sup> (33,0%)
– неразвивающаяся беременность	0	10 <sup>***</sup> (18,87%)	4 <sup>*</sup> (8,0%)	14 <sup>****</sup> (13,6%)
– искусственный аборт	6 (20,0%)	0 <sup>**</sup>	0 <sup>**</sup>	0 <sup>**</sup>
Итого беременностей	18	30	20	50
Среднее число беременностей на каждую женщину	1,5	1,0	1,0	1,0

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

### 3.2. Клиническое течение беременности и родов у женщин с СПКЯ

Течение настоящей беременности было осложненным у всех (100,0%) женщин первой и второй групп, в группе контроля – лишь у 9 (30,0%) пациенток ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

Осложнения данной беременности у обследованных женщин отражает таблица 3.2.1.

Таблица 3.2.1.

Осложнения данной беременности у обследованных женщин

Осложнения беременности	Контрольная n=30		Основные группы					
			I n=53		II n=50		I, II n=103	
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)	0	0	0 <sup>ууу</sup>	0	8 <sup>***</sup>	16,0	8 <sup>***</sup>	7,77
Рвота беременных средней степени тяжести	0	0	25 <sup>****</sup>	47,2	20 <sup>****</sup>	40,0	45 <sup>****</sup>	43,69
Угрожающий ранний выкидыш	2	6,67	43 <sup>ууу****</sup>	81,13	20 <sup>****</sup>	40,0	63 <sup>****</sup>	61,16
Относительный риск (ДИ – 95%)			ОР <sub>I-II</sub> 2,028 ДИ 1,41-2,917				ОР <sub>I,II-к</sub> 9,175 ДИ 2,384-35,31	
			ОР <sub>I-к</sub> 12,17 ДИ 3,17-46,72		ОР <sub>II-к</sub> 6,0 ДИ 1,508-23,88			

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Угрожающий поздний выкидыш Относительный риск(ДИ – 95%)	0	0	23 <sup>уууу****</sup>	43,4	5*	10,0	28 <sup>****</sup>	27,18
			ОР <sub>I-II</sub> 4,34 ДИ 1,788-10,53					
Истмико- цервикальная недостаточность Относительный риск (ДИ – 95%)	0	0	14 <sup>ууу****</sup>	26,41	3	6,0	17 <sup>****</sup>	16,5
			ОР <sub>I-II</sub> 4,403 ДИ 1,345-14,41					
Угрожающие преждевременные роды Относительный риск (ДИ – 95%)	2	6,67	26 <sup>****</sup>	49,06	16 <sup>***</sup>	32,0	42 <sup>****</sup>	40,78
			ОР <sub>I-к</sub> 7,358 ДИ 1,876-28,86		ОР <sub>II-к</sub> 4,8 ДИ 1,185- 19,44		ОР <sub>I,II-к</sub> 6,117 ДИ 1,572-23,81	
Преэклампсия	0	0	13 <sup>****</sup>	24,5	10 <sup>***</sup>	20,0	23 <sup>****</sup>	22,33
Анемия Относительный риск (ДИ – 95%)	4	13,33	20 <sup>**</sup>	37,7	16*	32,0	36 <sup>***</sup>	34,95
			ОР <sub>I-к</sub> 2,83 ДИ 1,067-7,508				ОР <sub>I,II-к</sub> 2,621 ДИ 1,014-6,775	
Гестационный пиелонефрит и/или обострение хронического пиелонефрита	1	3,33	2	3,77	3	6,0	5	4,85
Гестационный сахарный диабет	0	0	6 <sup>ууу**</sup>	11,3	0	0	6 <sup>**</sup>	5,82
ХрПН	0	0	30 <sup>у****</sup>	56,6	18 <sup>****</sup>	36,0	48 <sup>****</sup>	46,6
ХрГП	0	0	21 <sup>****</sup>	39,6	12 <sup>****</sup>	24,0	33 <sup>****</sup>	32,04

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЗРП	0	0	9 <sup>***</sup>	16,98	6 <sup>**</sup>	12,0	15 <sup>****</sup>	14,56
Многоводие	0	0	0	0	1	2,0	1	0,97
Маловодие	0	0	3	5,66	2	4,0	5 <sup>*</sup>	4,85
Генитальная инфекция	0	0	10 <sup>***</sup>	18,86	9 <sup>***</sup>	18,0	19 <sup>****</sup>	18,45
ОРВИ при беременности	0	0	2	3,77	2	4,0	4	3,88
Без осложнений	21	70,0	0 <sup>****</sup>	0	0 <sup>****</sup>	0	0 <sup>****</sup>	0

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I,II и контрольной групп (\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,02$ ; \*\*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\*\* –  $p<0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p<0,05$ ; уу –  $p<0,02$ ; ууу –  $p<0,01$ ; уууу –  $p<0,001$ ).

У 8 (16,0%) женщин во II группе беременность наступила и протекала на фоне раннего синдрома гиперстимуляции яичников – СГЯ ( $p_{I-II}<0,01$ ;  $p_{II-K}<0,01$ ). По клиническим параметрам СГЯ имел легкое течение. Общее состояние больных было удовлетворительным. Отмечался абдоминальный дискомфорт: чувство тяжести, напряжение, вздутие, незначительные тянущие боли внизу живота. Размеры яичников были увеличены до 6 см в диаметре, имели множество фолликулов и лютеиновых кист. Лечение этих беременных было направлено на восстановление водно-электролитного баланса и устранение признаков гиперкоагуляции. Пациентки находились под амбулаторным наблюдением. Им было рекомендовано обильное питье минеральной воды (до 3 л в сутки), спазмолитические препараты.

Рвота беременных встречалась у женщин первой группы в 47,2% случаев, второй – в 40,0%, в группе контроля рвотой беременных женщины не страдали ( $p_{I-K}<0,001$ ;  $p_{II-K}<0,001$ ;  $p_{I,II-K}<0,001$ ). Было установлено, что первые клинические

проявления раннего токсикоза отмечались в сроке гестации 4-7 недель. Госпитализация пациенток по поводу раннего токсикоза проводилось 1-2 раза. Беременных беспокоило снижение аппетита, слабость, тошнота и рвота до 7-10 раз в сутки. У 5 (20,0% от общего числа страдавших ранним токсикозом в этой группе) беременных I группы и 3 (15,0% от общего числа страдавших ранним токсикозом в этой группе) – II, отмечалась тахикардия, головокружение, субфебрильная температура, запоры, снижение диуреза. Потеря массы составляла от 1,5 до 3 кг. Наиболее выраженная рвота наблюдалась в сроке гестации 10-12 недель. Симптомы токсикоза прекращались или значительно уменьшались на фоне терапии к 13-14 неделям беременности.

Угроза прерывания беременности на ранних сроках имела место во всех группах исследуемых, но достоверно чаще была у пациенток I и II групп по сравнению с контролем, и составляла 43 (81,13%) случая в первой группе, 20 (40,0%) – во второй против 2 (6,67%) в группе контроля ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ), при этом констатированы следующие показатели:  $OR_{I-II}$  2,028, 95% ДИ 1,41-2,917;  $OR_{I-K}$  12,17 95% ДИ 3,17-46,72;  $OR_{II-K}$  6,0, 95% ДИ 1,508-23,88;  $OR_{I,II-K}$  9,175 95% ДИ 2,384-35,31, что свидетельствовало о риске прерывания беременности у женщин с СПКЯ в 9,175 раза выше, чем у женщин контрольной группы. Чаще угроза прерывания беременности была у пациенток I группы, превышая таковую в 2,028 раза по сравнению со II группой и в 12,17 раза – с группой контроля.

Средний срок развития угрозы раннего прерывания беременности в I группе составлял  $6,8 \pm 0,5$  недель гестации, во II группе –  $8,3 \pm 0,4$ , а в контрольной –  $10,8 \pm 0,5$  недель. Для клинической картины угрожающего раннего выкидыша были характерны боли внизу живота и поясницы. Начавшееся прерывание беременности сопровождалось наличием кровянистых выделений из половых путей при ретрохориальных и заоболочечных гематомах у 12 (22,64%) пациенток I группы и 2 (4,0%) – II группы ( $p_{I-II} < 0,01$ ). В контрольной группе начавшихся ранних выкидышей не было. Все пациентки с угрожающим или начавшимся ранним выкидышем принимали утрожестан в дозе 200-400 мг в сутки per vaginam.

Гемостатическая терапия проводилась у пациенток с начавшимся ранним выкидышем препаратом транексам (ингибитор перехода плазминогена в плазмин) в суточной дозе 750-1500 мг. Препарат вводился под контролем гемостазиограммы и в зависимости от наличия клинической картины: при кровянистых выделениях – до их окончания. Для нормализации маточного тонуса и устранения симптомов тревожности женщины получали Магне В<sub>6</sub>форте (магния цитрат с пиридоксином) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7-14 дней, а затем по 1 таблетке 2 раза в день 7 дней. Яркие кровянистые выделения прекращались в первые два-три дня терапии, но мажущие выделения появлялись периодически длительное время и выявлялись при осмотре и проведении ультразвукового скринингового исследования в 11-14 недель.

Угрожающих поздних выкидышей в группе контроля не было ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,05$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Угроза прерывания беременности во втором триместре возникала чаще у пациенток I группы (43,4%) по сравнению со II (10,0%) ( $p_{I-II} < 0,001$ ). При этом риск угрозы прерывания беременности во II триместре был в 4,34 раза выше у пациенток I группы по сравнению со II ( $OR_{I-II}$  4,34, 95% ДИ 1,788-10,53).

Истмико-цервикальная недостаточность с последующей хирургической коррекцией шейки матки достоверно чаще имела место у беременных I группы (14-26,41%) по сравнению со II, где ИЦН встречалась в 6,0% случаев (у 3 женщин) ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Относительный риск прерывания беременности в связи с наличием истмико-цервикальной недостаточности был в 4,403 раза выше у пациенток I группы по сравнению со II ( $OR_{I-II}$  4,403, 95% ДИ 1,345-14,41).

Угроза преждевременных родов в сроки гестации с 22 до 36 недель отмечалась у 49,06% беременных I группы и 16 (32,0%) – II, тогда как в группе контроля угрожающие самопроизвольные преждевременные роды имели место лишь у 2 женщин (6,67%) ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Риск прерывания беременности в указанные сроки был крайне высоким у женщин I группы по сравнению с контролем ( $OR_{I-K}$  7,358, 95% ДИ 1,876-28,86). У женщин II группы

риск прерывания беременности в эти сроки был также высоким по сравнению с контролем ( $OR_{II-K} 4,8$ , 95% ДИ 1,185-19,44). Угроза прерывание беременности во II и III триместрах у пациенток с СПКЯ имела место в 6,1 раза чаще, чем в группе контроля ( $OR_{I,II-K} 6,117$ , 95% ДИ 1,572-23,81).

Преэклампсия средней тяжести была выявлена у 13 (24,5%) женщин I группы, у 10 (20,0%) пациенток II, в контрольной группе преэклампсии не было ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Преэклампсия средней тяжести оценивалась по классификации, предложенной в МКБ 10-го пересмотра, и включала в себя следующие показатели: артериальная гипертензия  $\geq 140$  и 90 мм рт.ст. но  $< 160$  и 110 мм рт. ст., протеинурия  $> 0,3$  но  $< 5,0$  г/л, задержка роста плода имеет или не имеет место.

Анемия беременных отмечалась у 36 (34,95%) беременных женщин I и II групп: у 20 (37,7%) пациенток первой группы и у 16 (32,0%) – второй ( $p_{I-K} < 0,02$ ;  $p_{II-K} < 0,05$ ;  $p_{I,II-K} < 0,01$ ). Исходя из наших наблюдений, возможность развития анемии у пациенток со СПКЯ при беременности в 2,621 раз выше, чем у женщин контрольной группы ( $OR_{I,II-K} 2,621$ , 95% ДИ 1,014-6,775). Относительный риск развития анемии у женщин I группы по сравнению с группой контроля составлял 2,83 (95% ДИ 1,067-7,508).

Гестационный пиелонефрит и/или обострение хронического пиелонефрита было у 2 (3,77%) женщин I группы и у 3 (6,0%) – во II группе.

У 6 (11,3%) пациенток I группы течение беременности осложнилось гестационным сахарным диабетом (ГСД), развившемся во II и III триместрах беременности. Ведение беременных с ГСД проходило под наблюдением врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, эндокринологов. Лечение состояло в диетотерапии с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерном распределении суточного объема пищи на 6 приемов; дозированных аэробных физических нагрузках в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю; плавании в бассейне. Пациентки выполняли самоконтроль, включавший определение массы тела; гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 час после основных приемов

пищи; кетонурии или кетонемии утром натощак, артериального давления, шевелений плода; вели дневники самоконтроля и пищевого режима. При появлении кетонурии или кетонемии вводился дополнительный прием углеводов ( $\approx 15$  г) перед сном или в ночное время. Диабетической фетопатии у данных пациенток не было.

Плацентарная недостаточность при беременности, наступившей после стимуляции овуляции кломифена цитратом и после ЭКО и ПЭ во II и III триместрах имела место в 56,6% и 36,0% случаях соответственно ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ).

Генитальные инфекции (неспецифический вагинит, генитальный кандидоз) во время беременности были обнаружены у 10 (18,86%) женщин из I группы и у 9 (18,0%) – II группы ( $p_{I-K} < 0,01$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Всем этим больным проведено соответствующее лечение. Следует отметить, что перед проведением индукции овуляции хлортрианизена-кломифена цитратом и перед ЭКО, картина вагинального биоценоза у всех пациенток обеих групп была исходно нормальной, либо нормализована в результате предварительно проведенной терапии.

ОРВИ при беременности перенесли женщины лишь I и II групп в 3,77% и 4,0% соответственно.

Из таблицы 3.2.2. следует, что своевременными родами и рождением доношенных детей закончилась беременность у женщин I и II групп в 88,35% случаев и у 100,0% женщин контрольной группы. Преждевременные роды произошли у женщин I и II групп в 11,65% случаев.

Таблица 3.2.2.

## Исходы беременностей

Сроки родоразрешения	Контрольная n= 30		Основные группы					
			I n=53		II n=50		Всего n=103	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преждевременные роды (35-36 недель)	0	0	9	16,98	3	6,0	12	11,65
Своевременные роды	30	100,0	44	83,02	47	94,0	91	88,35

Осложнения в родах были зарегистрированы у 46 (44,66%) женщин I и II групп, в группе контроля – у 6 (20,0%) женщин ( $p_{I,II-K} < 0,01$ ) ( $OR_{I-II}$  1,796, 95% ДИ 1,108-2,824;  $OR_{I-K}$  2,83, 95% ДИ 1,332-6,012;  $OR_{II-K}$  2,233, 95% ДИ 1,058-4,719) (табл. 3.2.3.).

Таблица 3.2.3.

## Осложнения в родах у обследованных женщин

Вид осложнений	Контрольная n=30		Основные группы					
			I n=53		II n=50		Всего n=103	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дородовое и раннее излитие околоплодных вод	2	6,66	4	7,55	9	18,0	13	12,62
Патологический прелиминарный период	0	0	4*	7,55	3	6,0	7**	6,79

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Слабость родовой деятельности	0	0	2	3,77	0	0	2	1,94
Дискоординированная родовая деятельность	1	3,33	4 <sup>y</sup>	7,55	0	0	4	3,88
Острая гипоксия плода на фоне хронической	0	0	2	3,77	4 <sup>*</sup>	8,0	6 <sup>**</sup>	5,82
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	0	3	5,66	0	0	1	0,97
Клинически узкий таз	0	0	3	5,66	0	0	1	0,97
Аномалии отделения и выделения последа	0	0	3	5,66	0	0	2	1,94
Кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах	0	0	2	3,77	0	0	2	1,94
Травмы шейки матки, стенок влагалища, промежности	3	10,0	3	5,66	0	0	3	2,91
Итого:	6	20,0	30 <sup>yyy*</sup> ***	56,6	16	32,0	46 <sup>***</sup>	44,66
Относительный риск (ДИ-95%)			ОР <sub>I-II</sub> 1,796 ДИ 1,108-2,824				ОР <sub>I,II-K</sub> 2,233	
			ОР <sub>I-K</sub> 2,83 ДИ 1,332-6,012				ДИ 1,058-4,719	

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Одним из осложнений родов у обследованных женщин являлось дородовое или раннее излитие околоплодных вод: у пациенток I группы оно встречалось в 7,55% случаев, II группы – 18,0%, в группе контроля – 6,66%.

Достаточно часто имело место нарушение родовой деятельности матки, в том числе: патологический прелиминарный период – у женщин первой группы в 7,55% случаев, у женщин второй группы – в 6,0% случаев, в контрольной группе данное осложнение не встречалось ( $p_{I-K} < 0,05$ ;  $p_{I,II-K} < 0,02$ ). Слабость родовой деятельности была лишь у женщин I группы в 3,77% случаев. Дискоординация родовой деятельности наблюдалась у пациенток I группы в 7,55% случаев, что было достоверно выше, чем у пациенток II группы, где эта патология не имела места ( $p_{I-II} < 0,05$ ).

Острая интранатальная гипоксия плода встречалась у пациенток I группы в 3,77% случаях, II группы – в 8,0% случаях ( $p_{II-K} < 0,05$ ;  $p_{I,II-K} < 0,02$ ).

Течение родов в I группе осложнилось преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты у 3 (5,66%) пациенток.

Клиническое несоответствием головки плода и таза матери было диагностировано у 3 (5,66%) женщин I группы с гестационным диабетом.

Аномалии отделения и выделения последа, кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах были лишь у женщин первой группы в 9,43% случаев; в группе контроля данные осложнения не наблюдались.

Травмы шейки матки, стенок влагалища, промежности имели место у 3 (5,66%) пациенток I группы и 3 (10,0%) группы контроля.

Таким образом, осложнения в родах у пациенток с СПКЯ встречались в 2,233 раза чаще, чем в группе контроля ( $OR_{I,II-K} 2,233$ , 95% ДИ 1,058-4,719). При

этом у женщин, беременность которых наступила вследствие индукции овуляции хлортианизена – кломифена цитратом роды были осложненными в 1,769 раза чаще, чем у пациенток после ЭКО ( $OR_{I-II}$  1,769, 95% ДИ 1,108-2,824) и в 2,83 раза чаще в сравнении с группой контроля ( $OR_{I-K}$  2,83, 95% ДИ 1,332-6,012).

Таблица 3.2.4.

## Показания к оперативному родоразрешению

Показания	Контроль- ная n=30		Основные группы					
			I n=53		II n=50		Всего n=103	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Плановые показания								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ОАГА у первородящих старшего возраста	0	0	30 <sup>****</sup>	56,6	33 <sup>****</sup>	66,0	63 <sup>****</sup>	61,16
ХрПН в сочетании с ЗРП	0	0	8 <sup>***</sup>	15,09	3	6,0	11 <sup>***</sup>	10,68
Тазовое предлежание плода	0	0	1	1,89	1	2,0	2	1,94
Всего:	0	0	39 <sup>****</sup>	73,58	37 <sup>****</sup>	74,0	76 <sup>****</sup>	73,78
Экстренные показания								
Слабость родовой деятельности	0	0	1	1,89	0	0	1	0,97
Дискоординация родовой деятельности	0	0	2	3,77	0	0	2	1,94
Острая интранатальная гипоксия плода	1	3,33	2	3,77	4	8,0	6	5,82
Клинически узкий таз	0	0	3	5,66	0	0	3	2,91

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	0	2	3,77	0	0	2	1,94
Дородовое излитие околоплодных вод, отсутствие эффекта от родовозбуждения	3	10,0	1 <sup>ууу</sup>	1,89	9	18,0	10	9,7
Всего:	4	13,3	11	20,75	13	26,0	24	23,3
Итого:	4	13,3	50 <sup>****</sup>	94,33	50 <sup>****</sup>	100,0	100 <sup>****</sup>	97,08
Относительный риск (ДИ – 95%)			ОР <sub>I-к</sub> 8,951 ДИ 3,058-26,2				ОР <sub>I,II-к</sub> 9,295 ДИ 3,182-27,15	

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Как свидетельствует таблица 3.2.4. показаниями к плановому оперативному родоразрешению в I группе являлись у 30 женщин (56,6%) – длительное эндокринное бесплодие в сочетании с другими гинекологическими и/или экстрагенитальными заболеваниями, потенциально оказывающими негативное влияние на течение беременности и родов у первородящих старшего возраста ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ); страдание плода при хронической плацентарной недостаточности в сочетании с ЗРП – у 8 (15,09%) из 53 ( $p_{I-к} < 0,001$ ); тазовое предлежание плода – у 1 (1,89%) из 53.

Экстренное кесарево сечение в I группе проводилось по поводу слабости родовой деятельности (1,89%), дискоординации родовой деятельности (3,77%), не

поддающихся коррекции, острой интранатальной гипоксии плода (3,77%), клинически узкого таза (5,66%), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (3,77%), родового излития околоплодных вод и отсутствии эффекта от родовозбуждения (1,89%).

Дородовое излитие околоплодных вод достоверно реже имело место у женщин I группы по сравнению с II ( $p_{I-II} < 0,01$ ).

Во II группе операциями кесарева сечения закончились беременности у всех 50 женщин (100,0%). При этом плановые операции проведены у 37 пациенток (74,0%) ( $p_{I-K} < 0,001$ ), из которых основную группу составили первородящие женщины старшего возраста с длительным бесплодием, с неоднократными попытками ЭКО, сочетавшимся с гинекологическими или экстрагенитальными заболеваниями (33 женщины – 66,0%; ( $p_{II-K} < 0,001$ )). Экстренные операции имели место у 13 рожениц (26,0%).

Из контрольной группы в экстренном порядке были прооперированы 4 женщины (13,3%). 3 из них (10,0%) – по поводу родового излития околоплодных вод и отсутствия эффекта от родовозбуждения и 1 (3,33%) – по поводу острой интранатальной гипоксии плода.

Кесарево сечение, как в плановом, так и в экстренном порядке производилось в нижнем сегменте матки поперечным разрезом. Рана на матке восстанавливалась непрерывным викриловым швом. В подавляющем большинстве случаев для обезболивания операций производилась эпидуральная анестезия (в 84,0% случаев).

В послеродовом периоде гнойно-септические осложнения (послеродовый эндомиометрит) в I группе отмечались у 5 (9,43%) женщин, во II группе – у 2 (4,0%) пациенток. В группе контроля указанных осложнений не было ( $p_{I-K} < 0,05$ ;  $p_{I,II-K} < 0,02$ ).

Таким образом, анамнез, клиническое течение беременности и родов у женщин с СПКЯ и бесплодием, леченным разными методами ВРТ, отличались от течения беременности и родов женщин контрольной группы.

Медико-биологическими факторами риска развития СПКЯ и бесплодия являлись: низкая масса тела матерей при рождении ( $p_{I,II-K} < 0,001$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,94, 95% ДИ 1,508-2,497); детские инфекции в анамнезе, ситуация была более выраженной во II группе ( $OR_{I,II-K}$  1,776, 95% ДИ 1,013-2,149;  $OR_{II-K}$  1,56, 95% ДИ 1,059-2,297);

хроническая артериальная гипертензия ( $p_{I,II-K} < 0,01$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,299, 95% ДИ 1,127-1,497); нарушение жирового обмена ( $p_{I,II-K} < 0,01$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,299, 95% ДИ 1,127-1,497), воспалительные заболевания гениталий ( $OR_{II-K}$  3,2, 95% ДИ 1,016-10,08;  $OR_{I,II-K}$  3,875, 95% ДИ 1,094-13,729).

При анализе течения беременности в зависимости от технологии ВРТ стоит отметить, что при индукции беременности кломифена цитратом частота осложнений была выше, чем у женщин, беременность которых наступила после ЭКО. Угрожающий выкидыш на ранних сроках у женщин I группы в 2,028 раза был выше по сравнению со II группой и в 12,17 раза – с группой контроля ( $OR_{I-II}$  2,028, 95% ДИ 1,41-2,917;  $OR_{I-K}$  12,17, 95% ДИ 3,17-46,72;  $OR_{II-K}$  6,0, 95% ДИ 1,508-23,88;  $OR_{I,II-K}$  9,175, 95% ДИ 2,384-35,31). Угрожающий выкидыш на ранних сроках осложнял беременность у женщин II группы в 6,0 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 вместе) была в 9,175 раз выше, чем у женщин контрольной группы ( $OR_{I,II-K}$  9,175, 95% ДИ 2,384-35,31).

Средний срок развития угрозы раннего прерывания беременности в I группе составлял  $6,8 \pm 0,5$  недель гестации, во II группе –  $8,3 \pm 0,4$  недели, а в контрольной –  $10,8 \pm 0,5$  недель.

Угрожающий поздний выкидыш в 4,34 раза чаще имел место у женщин I группы ( $OR_{I-II}$  4,34, 95% ДИ 1,788-10,53) по сравнению со II.

Риск угрозы прерывания беременности в 22-36 недель (угроза преждевременных родов) был крайне высоким как у женщин I группы по сравнению с контролем ( $OR_{I-K}$  7,358, 95% ДИ 1,876-28,86), так и II ( $OR_{II-K}$  4,8, 95% ДИ 1,185-19,44). Угроза прерывание беременности во II и III триместрах у

пациенток с СПКЯ имело место в 6,117 раза чаще, чем в группе контроля ( $OR_{I,II-к} 6,117$ , 95% ДИ 1,572-23,81).

Истмико-цервикальная недостаточность достоверно чаще встречалась в I группе пациенток ( $OR_{I-II} 4,403$ , 95% ДИ 1,345-14,41) по сравнению со II группой.

Анемия у пациенток с СПКЯ при беременности имела место в 2,621 раз чаще, чем у женщин контрольной группы ( $OR_{I,II-к} 2,621$ , 95% ДИ 1,014-6,775). Относительный риск развития анемии у женщин I группы по сравнению с группой контроля составлял 2,83 (95% ДИ 1,067-7,508).

Преждевременные роды произошли у 9 (16,98%) женщин I группы и у 3 (6,0%) – II. В группе контроля преждевременных родов не было.

Осложнения в родах были зарегистрированы у 46 (44,66%) женщин I и II групп, в группе контроля – у 6 (20,0%) женщин ( $p_{I,II-к} < 0,01$ ) ( $OR_{I-II} 1,796$ , 95% ДИ 1,108-2,824;  $OR_{I-к} 2,83$ , 95% ДИ 1,332-6,012;  $OR_{I,II-к} 2,233$ , 95% ДИ 1,058-4,719).

Оперативное родоразрешение в I группе проведено у 50 (94,33%) пациенток, во II группе – у 50 (100,0%), что было достоверно чаще, чем в группе контроля и свидетельствовало о крайне высоком риске момента родоразрешения ( $p_{I-II} < 0,02$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ;  $OR_{I-к} 8,951$ , 95% ДИ 3,058-26,2;  $OR_{I,II-к} 9,295$ , 95% ДИ 3,182-27,15), что согласуется с мнением Л.У. Долгиевой, 2010 [36].

В послеродовом периоде гнойно-септические осложнения (послеродовый эндометрит) в I группе отмечались у 5 (9,43%) женщин, во II группе у 2 (4,0%). В группе контроля указанных осложнений не было ( $p_{I-к} < 0,05$ ;  $p_{I,II-к} < 0,02$ ).

### **3.3. Состояние новорожденных у обследованных женщин.**

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

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 35 до 41 недели.

44 новорожденных I группы были доношенными, 9 – недоношенными. Во II группе своевременно родились 47 детей, преждевременно – 3. В контрольной группе 100,0 % детей были доношенными (30 человек).

Средняя масса 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 –  $3566,0 \pm 58,0$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ).

Анализ перинатальных исходов в зависимости от способа достижения беременности показал, что при ЭКО средняя масса новорожденных была выше, чем при индукции беременности кломифена цитратом. Средняя масса детей I и II групп была достоверно ниже, чем масса детей группы контроля (табл. 3.3.1.).

Таблица 3.3.1.

## Масса тела и рост доношенных детей при рождении

Показатели	Контрольная группа абс (%)	Основные группы	
		I абс (%)	II абс (%)
1	2	3	4
Масса (г):			
2000-2449	0	$2350,0 \pm 80,0$ n=10 (22,7%)	0
2500-2999	0	$2600,0 \pm 60,0^y$ n=29 (65,9%)	$2810,0 \pm 75,0$ n=14 (29,8%)
3000-3499	$3350,0 \pm 53,0$ n=10 (33,3%)	$3050,0 \pm 100,0^*$ n=5 (11,4%)	$3100,0 \pm 82,0^*$ n=28 (59,6%)
3500 и более	$3600,0 \pm 60,0$ n=20 (66,7%)	0	$3550,0 \pm 45,0$ n=5 (10,6%)
Средняя	$3566,0 \pm 58,0$ n= 30 (100,0%)	$2594,0 \pm 69,1^{yyyy}****$ n= 44 (100,0%)	$3061,5 \pm 75,9^{****}$ n=47 (100,0%)
Рост (см)	$54,0 \pm 0,6$	$49,3 \pm 0,7^{yy}****$	$51,5 \pm 0,5^{***}$

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Недоношенные дети с массой тела 2499 г и менее рождались лишь в I (9 человек – 16,98% к общему числу родившихся) и II (3 человека – 6,0% к общему числу родившихся) группах, в группе контроля детей с такой массой тела не было. Статистической достоверности различий в частоте рождения детей этих весовых категорий не получено.

Воздействие пре- и интранатальных факторов риска и осложнений в течение беременности и родов оказывало влияние на состояние новорожденных (таблица 3.3.2.).

Таблица 3.3.2.

## Перинатальная патология детей в раннем неонатальном периоде

Заболевания	Контрольная n=30	Основные группы		
		I n=53	II n=50	Всего n=103
1	2	3	4	5
Асфиксия при рождении, в том числе:				
- умеренная (4 и более баллов по шкале Апгар)	0	3(5,66%)	0	3(2,91%)
- тяжелая (3 и менее баллов по шкале Апгар)	0	2(3,77%)	0	2(1,94%)
	0	1(1,89%)	0	1(0,97%)

1	2	3	4	5
Травма ключицы	0	1 (1,89%)	0	1 (0,97%)
СЗРП	1 (3,33%)	9 (16,98%)*	6 (12,0%)	15 (14,56%)*
Перинатальные поражения центральной нервной системы	0	8 (15,09%)*	8 (16,0%)*	16 (15,53%)*
Внутриутробная инфекция	0	4 (7,55%)*	2 (4,0%)	6 (5,82%)*
Кардиопатия	0	4 (7,55%)*	3 (6,0%)	7 (6,8%)*
Морфофункциональная незрелость	0	6 (11,32%)*	3 (6,0%)	9 (8,74%)*
Токсическая эритема	0	1 (1,89%)	0	1 (0,97%)
Геморрагический синдром	0	3 (5,66%)	2 (4,0%)	5 (4,85%)*
Конъюгационная желтуха	0	1 (1,89%)	1 (2,0%)	2 (1,94%)
Респираторный дистресс-синдром	0	2 (3,77%)	1 (2,0%)	3 (2,91%)
Врожденные пороки сердца	0	1 (1,89%)	1 (2,0%)	2 (1,94%)
Анемия	0	1 (1,89%)	0	1 (0,97%)
Дисплазия суставов	0	2 (3,77%)	0	2 (1,94%)
Итого:	<b>1(3,33%)</b>	<b>46 (86,79%)*</b>	<b>27 (54,0%)*</b>	<b>73 (70,87%)*</b>
Относительный риск (ДИ – 95%)		ОР <sub>I-II</sub> 1,607 ДИ 1,219-2,119	ОР <sub>I,II-K</sub> 21,26	
		ОР <sub>I-K</sub> 26,04 ДИ 3,78-179,3	ОР <sub>II-K</sub> 16,2 ДИ 2,319-113,2	ДИ 3,083-146,6

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Как свидетельствует таблица 3.3.2., асфиксию при рождении перенесли только дети пациенток I группы. Это были недоношенные дети.

Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза как самые ранние признаки перенесенной антенатальной гипоксии диагностированы у 15,09% детей I и у 16,0% детей II группы, что было достоверно чаще, чем в группе контроля ( $p_{I-к} < 0,01$ ;  $p_{II-к} < 0,01$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Клинически это выражалось в повышенном беспокойстве и реактивности, расстройстве сна и изменении мышечного тонуса, угнетении физиологических рефлексов, треморе конечностей, склонности к гипотермии, локальном цианозе, «мраморности» кожных покровов.

Задержка роста плода достоверно чаще по сравнению с контролем имела место у детей, родившихся от женщин I группы (в 16,98% случаев) ( $p_{I-к} < 0,05$ ). 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, имел место в 14,56% случаев ( $p_{I,II-к} < 0,05$ ).

Достоверно чаще у детей I и II групп по сравнению с контролем диагностировались кардиопатии (6,8%;  $p_{I,II-к} < 0,02$ ), морфофункциональная незрелость (8,74%;  $p_{I,II-к} < 0,01$ ), внутриутробные инфекции: малые формы – катаральный омфалит, конъюнктивит, врожденный везикулез (5,82%;  $p_{I,II-к} < 0,02$ ), геморрагический синдром (4,85%;  $p_{I,II-к} < 0,05$ ).

Количество больных детей в раннем неонатальном периоде преобладало у женщин I группы как по сравнению со II группой, так и по сравнению с группой контроля ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ). Относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде был у детей I группы в 1,607 раз выше, чем у детей II группы ( $OR_{I-II}$  1,607, 95% ДИ 1,219-2,119), и в 26,04

раза выше, чем у детей группы контроля ( $OR_{I-k}$  26,04, 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 21,26 раза ( $OR_{I,II-k}$  21,26, 95% ДИ 3,083-146,6).

Итак, наличие неблагоприятных антенатальных (отягощенный акушерско-гинекологический, эндокринологический и соматический анамнез, высокая частота осложненного течения беременности), интранатальных, постнатальных факторов являлись этиологическими моментами патологического состояния здоровья родившихся детей, приводили к снижению реактивности организма новорожденных. Все это требовало тщательной оценки плода и новорожденного, индивидуального подбора профилактических и лечебных мероприятий в каждом отдельном случае.

## ГЛАВА 4. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ.

С целью оценки состояния эмбриона/плода проведен тщательный клинический анализ течения беременности и результатов инструментально-клинического обследования женщин с синдромом поликистозных яичников в ранние сроки беременности.

У всех 133 пациенток беременность была прогрессирующей одноплодной маточной.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) расположения и структуры хориона в сроке 7-12 недель беременности было выявлено, что во всех группах латерализация хориона была преимущественно правосторонней (I группа-56,6%, 2 – 56,0%, контрольная – 60,0%). Левосторонняя латерализация имела место у 26,5% женщин I группы, 24,0% – II и 30,0% – контрольной. Амбилатеральное расположение хориона (плаценты) диагностировано у 16,9% женщин I группы, у 20,0% – II и у 10,0% – контрольной (рис. 4.1.).

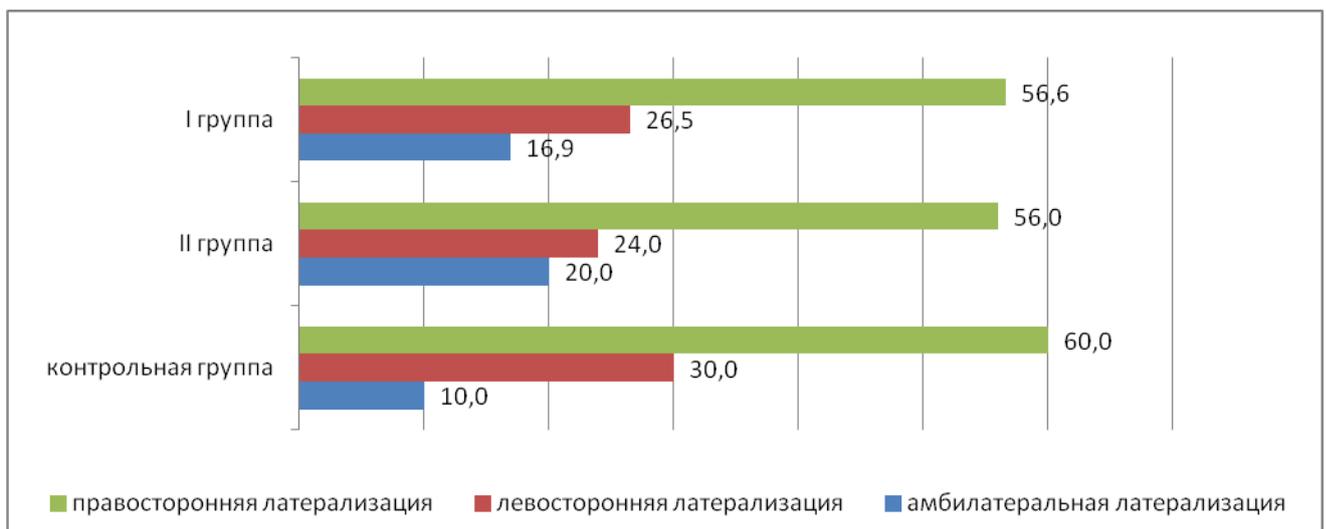


Рис. 4.1. Латерализация хориона (плаценты) у пациенток исследуемых групп в I триместре беременности.

Размеры плодного яйца и эмбриона укладывались в нормативные значения для того срока гестации, в котором проводилось исследование.

В таблице 4.1. представлены результаты ультразвукового исследования беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре.

Таблица 4.1.

Результаты ультразвукового исследования беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре.

Ультразвуковой маркер	Контрольная n= 2	Основные группы	
		I n=43	II n=20
Тахикардия (более 190 уд/мин)	0	20 (46,51%)*	5 (25,0%)
Уменьшение амниотической полости и раннее маловодие	0	26 (60,46%) <sup>y**</sup>	6 (30,0%)
Неоднородность хориона и наличие гипозехогенных зон	0	5 (11,63%)	2 (10,0%)
Уменьшение толщины хориона	0	6 (13,95%)	2 (10,0%)

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yy –  $p < 0,02$ ; yyy –  $p < 0,01$ ; yyyy –  $p < 0,001$ ).

Как свидетельствует таблица 4.1., тахикардия у эмбрионов и плодов имела место в 20 (46,51%) 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.

При исследовании амниотической полости в случаях клинических признаков угрожающего и начавшегося прерывания беременности было установлено уменьшение её объёма (раннее маловодие) у 26 (60,46%) женщин I группы и у 6 (30,0%) – во II, достоверно отличаясь между собой и с группой контроля ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,02$ ).

У 5 (11,63%) женщин первой и 2 (10,0%) второй групп выявлена неоднородность хориона – наличие гипоэхогенных зон различной величины, что расценивалось нами как проявление воспаления – хорионита.

Уменьшение толщины хориона зарегистрировано у 6 (13,95%) женщин первой и 2 (10,0%) второй групп.

На фоне проводимой терапии при повторном УЗИ эхографические патологические маркеры не диагностировались. Беременность пролонгировала у всех пациенток.

Особенности становления кровотока в межворсинчатом пространстве регистрировались с помощью цветного доплеровского картирования трансвагинальным доступом в первые 12 недель у 133 беременных.

Средние численные значения индексов сосудистого сопротивления в сроке 7-12 недель беременности демонстрирует таблица 4.2.

Таблица 4.2.

Средние численные значения индексов сосудистого сопротивления в сроке 7-12 недель беременности у обследованных женщин ( $M \pm m$ ).

Группы обследованных	n	Средние численные значения индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях на протяжении I триместра беременности					
		ИР			ПИ		
		7 нед	10 нед	12 нед	7 нед	10 нед	12 нед
Контрольная	10	0,72± 0,05	0,70±0,0 2	0,65± 0,02	1,52±0,02	1,43±0,0 6	1,03±0,02
I	43	0,78± 0,02	0,76± 0,02	0,70± 0,06	1,8 ±0,02 <sup>уууу****</sup>	1,63 ±0,02 <sup>уууу**</sup>	1,25 ±0,02 <sup>уууу****</sup>
II	20	0,74± 0,02	0,72± 0,02	0,67± 0,02	1,61 <sup>***</sup> ±0,02	1,51 ±0,02	1,15 <sup>****</sup> ±0,01

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

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

Показатели кровотока в маточных артериях у обследованных женщин в зависимости от стороны расположения хориона (плаценты) отражает таблица 4.3.

Таблица 4.3.

Показатели кровотока в маточных артериях у обследованных женщин в зависимости от стороны расположения хориона (плаценты) ( $M \pm m$ ).

Группы обследованных	Сторона локализации хориона/плаценты	n	ПИ		
			Сроки гестации		
			7 недель	10 недель	12 недель
контрольная	правая	18	1,04 $\pm 0,003$	0,90 $\pm 0,02$	0,82 $\pm 0,006$
	левая	9	1,1 $\pm 0,004$	1,05 $\pm 0,002$	0,92 $\pm 0,006$
I	правая	30	1,26 $\pm 0,02^{yuy}****$	1,13 $\pm 0,02^y****$	1,05 $\pm 0,01^{yuyu}****$
	левая	14	1,8 $\pm 0,02^{yuyu}****$	1,6 $\pm 0,02^{yuyu}****$	1,51 $\pm 0,02^{yuyu}****$
II	правая	28	1,16 $\pm 0,02^{****}$	1,07 $\pm 0,02^{****}$	1,0 $\pm 0,001^{****}$
	левая	12	1,36 $\pm 0,02^{****}$	1,20 $\pm 0,02^{****}$	1,1 $\pm 0,005^{****}$

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yu –  $p < 0,02$ ; yuy –  $p < 0,01$ ; yuyu –  $p < 0,001$ ).

На стороне прикрепления хориона (плаценты) ПИ был ниже, чем на противоположной стороне.

Асимметрия кровотока имела место во всех группах обследованных. Более выраженным процесс асимметрии был 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%. Асимметрия кровотока сохранялась в течение всего I триместра беременности, достоверно отличалась от группы контроля (I группа: 7 недель ПИ пр. –  $1,26 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,8 \pm 0,02$  ( $p_{I-K} < 0,001$ ); 2 группа: 7 недель ПИ пр. –  $1,16 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,36 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); I группа: 10 недель ПИ пр. –  $1,13 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,6 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); II группа: 10 недель ПИ пр. –  $1,07 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,20 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); I группа: 12 недель ПИ пр. –  $1,05 \pm 0,01$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,51 \pm 0,02$  ( $p_{I-K} < 0,001$ ); II группа: 12 недель ПИ пр. –  $1,0 \pm 0,001$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,1 \pm 0,005$  ( $p_{II-K} < 0,001$ )).

Для оценки функции хориона/плаценты и хориального/плацентарного ложа матки определяли в плазме крови содержание белков «зоны» беременности. Содержание ТБГ и ПАМГ-1 при угрозе прерывания беременности в I триместре отражает таблица 4.4.

Таблица 4.4.

Содержание ТБГ (нг/мл) и ПАМГ-1 (нг/мл) в сыворотке крови обследованных женщин в I триместре беременности ( $M \pm m$ ).

Группы обследованных	n	ТБГ		ПАМГ-1	
		Сроки гестации		Сроки гестации	
		7-8 недель	10-12 недель	7-8 недель	10-12 недель
Контрольная	4	$6200,0 \pm 100,0$	$13700,0 \pm 300,0$	$450,0 \pm 10,0$	$800,0 \pm 70,0$
I	43	$12500,0 \pm 100,0^{yyyy}****$	$7000,0 \pm 400,0^{yyu}****$	$97,0 \pm 30,0^{****}$	$250,0 \pm 30,0^{yyu}***$
II	20	$8200,0 \pm 400^{***}$	$5000,0 \pm 500,0^{****}$	$100,0 \pm 45,0^{***}$	$120,0 \pm 30,0^{****}$

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I,II и контрольной групп (\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,02$ ; \*\*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\*\* –  $p<0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p<0,05$ ; уу –  $p<0,02$ ; ууу –  $p<0,01$ ; уууу –  $p<0,001$ ).

Исследования ТБГ и ПАМГ-1 в крови беременных женщин с СПКЯ показали, что при угрозе невынашивания ранних сроков 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  $12500,0\pm 100$  нг/мл в I группе,  $8200,0\pm 400$  нг/мл во II группе,  $6200,0\pm 100$  нг/мл в группе контроля:  $p_{I-II}<0,001$ ;  $p_{I-к}<0,001$ ;  $p_{II-к}<0,01$ ; в 10-12 недель –  $7000,0\pm 400$  нг/мл в I группе,  $5000,0\pm 500$  нг/мл – во II,  $13700\pm 300$  нг/мл – в группе контроля:  $p_{I-II}<0,01$ ;  $p_{I-к}<0,001$ ;  $p_{II-к}<0,002$ . Содержание в сыворотке крови ПАМГ-1 в 7-8 недель составляло  $97,0\pm 30,0$  нг/мл в I группе,  $100,0\pm 45,0$  нг/мл – во II,  $450,0\pm 10,0$  нг/мл – в группе контроля ( $p_{I-к}<0,001$ ;  $p_{II-к}<0,01$ ); в 10-12 недель –  $250,0\pm 30,0$  нг/мл в I группе,  $120,0\pm 30,0$  нг/мл – во II,  $800,0\pm 70,0$  нг/мл – в группе контроля:  $p_{I-II}<0,01$ ;  $p_{I-к}<0,01$ ;  $p_{II-к}<0,001$ ).

Динамика среднего уровня  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина отражена в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Значение медианы свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина (нг/мл) сыворотки крови обследованных женщин в ранние сроки беременности.

Группы обследованных	n	$\beta$ -ХГ	
		Сроки гестации	
		7-8 недель	10-12 недель
контрольная	30	60,0 (50,0-68,0)	43,4 (38,0-50,2)
I	53	78 <sup>уууу</sup> **** (61,0-85,0)	68,7 <sup>уууу</sup> **** (60,3-74,0)
II	50	62 (49,0-65,0)	42,5 (37,8-51,5)

\* - коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I,II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Динамика среднего уровня  $\beta$ -ХГ у пациенток I группы достоверно превышала таковую при физиологической беременности ( $p_{I-K} < 0,001$ ), тогда, как у женщин II группы показатели среднего уровня  $\beta$ -ХГ не отличались от группы контроля.

Данные исследования PAPP-A в группах обследованных женщин демонстрирует таблица 4.6.

Значение медианы PAPP-A (мМЕ/л) в крови в конце I триместра  
беременности

Группы обследованных	n	PAPP-A Медиана МоМ	
		Срок гестации	
		11-12 недель	13-14 недель
контрольная	10	0,76 (0,5-2,1)	0,96 (0,5-3,0)
I	20	0,55 <sup>y</sup> **** (0,2-2,8)	0,61 <sup>yy</sup> **** (0,2-3,0)
II	20	0,61**** (0,2-3,2)	0,69**** (0,2-3,2)

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,025$ ; yy –  $p < 0,005$ ).

Как свидетельствует таблица 4.6. при беременности, после стимуляции кломифена цитратом и после ЭКО значения МоМ PAPP-A были достоверно ниже, чем при неосложненной беременности, особенно в I группе (в 11-12 нед: 0,55 и 0,61 против 0,76,  $p_{I-II} < 0,005$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ; в 13-14 нед.: 0,61 и 0,69 против 0,96,  $p_{I-II} < 0,025$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ).

Так как содержание гликоделина может быть непосредственно связано с имплантацией и развитием плодного яйца в I триместре беременности, мы провели оценку содержания гликоделина в сыворотке крови наших пациенток (табл. 4.7.).

Содержание гликоделина в сыворотке крови  
женщин обследованных групп в (мкг/мл)

Группы обследованных	n	Гликоделин	
		Срок гестации	
		6-7 недель	9-11 недель
контрольная	10	420,5±0,3	1500,07±1,5
I	33	300,0 ±0,7 <sup>уууу</sup> ****	816,3±0,7 <sup>уууу</sup> ****
II	20	376,0±0,1****	900,1±0,5****

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\*– p<0,05; \*\* – p<0,02; \*\*\* – p<0,01; \*\*\*\* – p<0,001);

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у – p<0,05; уу – p<0,02; ууу – p<0,01; уууу – p<0,001).

Анализ данных показал, что сывороточное содержание гликоделина у женщин I и II групп в 6-7 недель беременности было ниже по сравнению с контролем ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ). При этом у женщин I группы по сравнению со II показатели указанного белка отличались более значительным снижением ( $p_{I-II} < 0,001$ ). Особого внимания, на наш взгляд, заслуживало то обстоятельство, что в первой группе низкий гликоделин в сроке 6-7 недель беременности был диагностирован при клинических проявлениях угрожающего прерывания беременности, тогда как во второй группе клиники угрозы не было. Угрожающее прерывание беременности во второй группе начиналось в 8-9 недель. Показатели содержания гликоделина оставались пониженными в I и II группах по сравнению с контролем ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ) и в 9-11 недель гестации, при этом более сниженным было содержание белка в первой группе ( $p_{I-II} < 0,001$ ).

## Резюме:

1. Частота угрозы прерывания беременности, наступившей после стимуляции кломифена цитратом и после ЭКО и ПЭ, в I триместре значительная и составляет 81,13 и 40,0% соответственно ( $p_{I-II} < 0,01$ ).

2. Эхографическими критериями течения I триместра беременности у пациентов с СПКЯ и угрозы прерывания являются: уменьшение объема амниотической полости, наличие хорионита, тахикардия эмбриона, нарушение кровотока в маточных артериях.

3. В ранние сроки гестации признаками нарушения формирующейся и сформированной плаценты могут быть:

- наличие хорионита;
- нарушение кровотока в маточных артериях;
- повышение уровня плацентарного протеина ТБГ в 7-8 недель беременности ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ) при снижении продукции эндометриального белка ПАМГ-1 ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ) и явный дефицит обоих белков в 10-12 недель ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ).
- повышение уровня  $\beta$ -ХГ ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ).
- понижение содержания РАРР-А и гликоделина ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ).

4. Понижение уровня гликоделина ниже нормативных показателей для имеющего место срока беременности может служить доклиническим маркером угрожающего прерывания гестации ранних сроков.

5. Жизнедеятельность эмбриона и состояние экстраэмбриональных структур, а именно: амниотической полости, хориона в I триместре беременности при угрозе прерывания у женщин с СПКЯ отличаются от экстраэмбриональных структур физиологически протекающей беременности и имеют более выраженное патологическое течение у пациенток I группы.

## ГЛАВА 5. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ВО II И III ТРИМЕСТРАХ ГЕСТАЦИИ .

### 5.1. Гормонопродуцирующая функция фето-плацентарного комплекса.

#### Белки «зоны» беременности.

Во втором триместре беременности критическими считаются сроки 17-20 и 21-24 недели в связи с завершением второй волны инвазии трофобласта [95].

В третьем триместре критическим сроком развития плаценты является 36-я неделя (период выраженной в норме диссоциации прибавки массы плода и плаценты). Морфологические изменения в плаценте при плацентарной недостаточности препятствуют преобразованию в 36 недель терминальных ворсин в специализированные, что приводит к развитию суб/декомпенсации хронической плацентарной недостаточности и может способствовать гибели плода [95].

При определении уровня АФП в крови беременных обнаружено, что у женщин первой и второй групп во II триместре беременности (16-20 недель), среднее содержание данного эмбрионального белка в 2,5 раза выше, чем в группе практически здоровых женщин ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ) (табл.5.1.1.).

Таблица 5.1.1.

Показатели АФП (МЕ/мл) в сыворотке крови обследованных женщин в 16-20 недель беременности ( $M \pm m$ ).

Группы обследованных	n	АФП	
		Срок беременности	
		16-17 недель	19-20 недель
контрольная	30	25,0±0,8	42,0±1,2
I	53	98,0±1,5 <sup>уууу</sup> ****	93,0±1,3 <sup>уууу</sup> ****
II	50	70,0±2,8****	80,0±1,8****

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у- коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Для изучения гормональной функции фето-плацентарного комплекса у наблюдаемых женщин в динамике беременности определяли уровень плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона.

Данные о концентрации в крови ПЛ представлены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2.

Концентрация плацентарного лактогена (ПЛ) у пациенток исследуемых групп ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	Концентрация ПЛ (мг/л) в сроки беременности:		
	14 недель	26-28 недель	33-34 недели
Контрольная	3,7 ± 0,1 n=10	7,9 ± 2,35 n=10	11,0 ± 0,2 n=10
I	2,1 ± 0,1 <sup>уууу ****</sup> n=15	4,2 ± 0,4 n=15	5,1 ± 0,1 <sup>уууу ****</sup> n=15
II	1,5 ± 0,1 <sup>****</sup> n=15	3,67 ± 0,4 n=15	7,2 ± 0,1 <sup>****</sup> n=15

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы 5.1.2. физиологическое развитие беременности сопровождалось увеличением содержания в крови ПЛ. У пациенток I и II групп

также имело место увеличение содержания этого гормона с ростом беременности, однако концентрация его была достоверно ниже у беременных I группы по сравнению со II в 14 и 33-34 недели беременности (14 недель:  $p_{I-II} < 0,001$ ; 33-34 недель:  $p_{I-II} < 0,001$ ) и с группой контроля в эти же сроки (14 недель:  $p_{I-K} < 0,001$ ; 33-34 недель:  $p_{I-K} < 0,001$ ; 14 недель:  $p_{II-K} < 0,001$ ; 33-34 недель:  $p_{II-K} < 0,001$ ).

Анализ данных о концентрации эстриола в крови обследованных женщин представлен в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3.

Концентрация эстриола (Э) у пациенток исследуемых групп ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	Концентрация Э (нмоль/л) в сроки беременности:		
	14 недель	26-28 недель	33-34 недели
Контрольная	60,4 ± 9,5 n=10	320,8 ± 1,7 n=10	423,1 ± 2,8 n=10
I	60,1 ± 14,2 n=15	180,5 ± 1,4 <sup>уууу</sup> ****	400,1 ± 3,1 <sup>уууу</sup> ****
II	59,3 ± 1,8 n=15	289,5 ± 5,4 <sup>****</sup>	415,0 ± 1,3 <sup>*</sup> n=15

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Из таблицы 5.1.3. следует, что при физиологическом течении беременности наблюдалось прогрессивное увеличение концентрации эстриола в крови. Такая же закономерность прослеживалась в I и II группах пациенток. Однако продукция эстриола была достоверно снижена у пациенток I группы в 26-28 по сравнению с показателями эстриола у пациенток II и контрольной групп ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ). Такая же закономерность имела место в 33-34 недели беременности

( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ). Во II и III триместрах беременности эстриол у женщин II группы был ниже по сравнению с показателями женщин контрольной группы, разница была достоверной (26-28 недель:  $p_{II-K} < 0,001$ ; 33-34 недели:  $p_{II-K} < 0,05$ ).

В таблице 5.1.4. приведены данные о содержании прогестерона в крови обследованных женщин.

Таблица 5.1.4.

Концентрация прогестерона (П) в крови у пациенток обследованных групп  
( $M \pm m$ )

Группы обследованных	Концентрация П (нмоль/л) в сроки беременности:		
	14 недель	26-28 недель	33-34 недели
Контрольная	182,8 ± 10,5 n=10	364,0 ± 91,5 n=10	616,0 ± 80,5 n=10
I	140,8 ± 7,5 <sup>y***</sup> n=15	338,3 ± 72,5 n=15	391,7 ± 17,5 <sup>yyyy*</sup> n=15
II	180,9 ± 14,1 n=15	355,0 ± 78,8 n=15	601,0 ± 12,5 n=15

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yy –  $p < 0,02$ ; yyy –  $p < 0,01$ ; yyyy –  $p < 0,001$ ).

Как следует из таблицы 5.1.4., физиологическое развитие беременности сопровождалось повышением концентрации прогестерона в крови. Гипосекреция прогестерона имела место у женщин I группы в 14 недель беременности по сравнению со II и контрольной группами ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,01$ ). В сроке 33-34 недели беременности концентрация прогестерона была также ниже у женщин I группы по сравнению со II и контрольной ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,05$ ). Во II группе показатели прогестерона не отличались от таковых в группе контроля на

протяжении всего срока беременности, свидетельствуя о более благоприятном течение гестации у этих пациенток по сравнению с беременными I группы.

Одновременное определение сниженных уровней плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона рассматривалось нами как информативный показатель хронической плацентарной недостаточности у пациенток со СПКЯ.

Существует мнение, что антиоксидантному стрессу принадлежит существенная роль в патогенезе осложнений беременности [151, 195, 210].

Изучение интенсивности ПОЛ у наших пациенток методом индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови в сроки гестации 28-34 недели, позволило получить следующие результаты (табл. 5.1.5.).

Таблица 5.1.5.

Показатели индуцированной хемилюминесценции у обследованных женщин в 28-34 недели беременности

Группы обследованных	Показатели хемилюминесценции, % Медиана [25;75 перцентели]		
	I max (мВ)	S (мВхсек)	tgα (мВ/сек)
Контрольная n=10	108 [105;126]	1220 [1175;1341]	21,75 [18,75;24]
I n=26	140 <sup>уу</sup> **** [125;158]	1607 <sup>уууу</sup> **** [1380;1800]	26,6 <sup>уууу</sup> **** [24;31,5]
II n=16	130 <sup>****</sup> [115;150]	1480 <sup>****</sup> [1318;1750]	24,3 <sup>***</sup> [21;28,5]

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Как свидетельствует таблица 5.1.5. интенсивность свободнорадикального окисления и антиоксидантная активность 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 первой группы против 130 мВ ([115;150]) пациенток второй группы и контрольной: 108 ([105;126]) ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). У женщин первой 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 второй 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 и светосуммы свечения в первой и второй группах (величины интенсивности быстрой вспышки –  $p_{I-II} < 0,01$ ; светосумма свечения –  $p_{I-II} < 0,001$ ).

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 первой группы ( $p_{I-K} < 0,001$ ) и на 11,72% у беременных второй группы ( $p_{II-K} < 0,01$ ). По данным тангенса угла наклона кривой антиоксидантная активность была выше у пациенток первой группы ( $p_{I-II} < 0,001$ ).

## 5.2. Ультразвуковая диагностика.

Согласно результатам ультразвуковой диагностики компенсированная плацентарная недостаточность по балльной шкале определения состояния плацентарного кровотока, основанной на результатах УЗИ и предложенной И. С. Сидоровой, И. О. Макаровым [115], имела место у 26 (49,06%) беременных первой и 16 (32,0%) второй групп. Эхографические данные ПН у беременных женщин контрольной группы отсутствовали.

Ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности обследованных женщин отражает таблица 5.2.1.

Таблица 5.2.1.

Наличие ультразвуковых признаков ПН у обследованных в 33-36 недель беременности.

Ультразвуковые признаки	Контрольная n=30	Основные группы	
		I n=53	II n=50
1	2	3	4
1.Фетометрические показатели:			
ЗРП, в том числе:	0	9 (16,98%)	6(12,0%)
первая степень	0	6 (11,32 %) **	6 (12,0 %) **
вторая степень	0	3 (5,66 %)	0
2. Локализация плаценты в дне матки, по передней или задней стенке, низкая плацентация	2 (6,67 %)	10 (18,87 %)	13 (26,0%) **
3.Преждевременное «старение» плаценты	0	8 (15,09 %) ***	6 (12,0 %) **
4. Уменьшение или диффузное утолщение плаценты	0	12 (22,64%) ****	8 (16,0 %) ***
5. Многоводие	0	0	1 (2,0 %)
6. Маловодие	0	3 (5,66 %)	2 (4,0 %)
7. Обвитие пуповиной шеи плода	0	10 (18,87%) ***	6 (12,0%) **
8. Кальциноз	0	26 (49,06%) ****	16 (32,0%) ****

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I,II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

у – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (у –  $p < 0,05$ ; уу –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

Результаты эхографических исследований выявили отставание данных ультразвуковой фетометрии от разработанных нормативных значений у 9 (16,98%) беременных I группы. Первая степень задержки роста плода (ЗРП) имела место у 6 (11,32 %) пациенток, вторая – у 3 (5,66 %), форма задержки роста была во всех случаях асимметричной ( $p_{I-K} < 0,02$ ). Во второй группе ЗРП первой степени асимметричной формы обнаружен у 6 (12,0 %) пациенток ( $p_{II-K} < 0,02$ ).

Так как двигательная активность плода (ДАП) оценивается на основании определения количества эпизодов активности и характера движений туловища и конечностями, беспорядочной повышенной ДАП, и является одним из важных признаков нарушения состояния плода, мы сравнивали эхографические исследования с клиническими наблюдениями. Каждая вторая женщина с ЗРП указывала на повышенную ДАП.

При акушерском исследовании женщин с ЗРП отставание высоты стояния дна матки и размеров окружности живота от нормальных значений для данного срока беременности выявлено у всех женщин.

Известно, что наиболее благоприятным является расположение плаценты по правой боковой стенке матки с переходом её на заднюю стенку, ибо маточное кровоснабжение в этих участках матки наиболее интенсивно.

Донное расположение плаценты, нахождение плаценты на передней и задней стенках матки, низкая плацентация имели место у 10 (18,87 %) пациенток I группы, 13 (26,0 %) – второй ( $p_{II-K} < 0,02$ ), тогда как в группе контроля – лишь у 2 (6,67 %) беременных.

Уменьшение или диффузное утолщение плаценты диагностировано лишь у женщин с индуцированной беременностью: 22,64% случая в I группе ( $p_{I-k} < 0,001$ ) и 16,0% – во II ( $p_{II-k} < 0,01$ ).

Нарушение созревания плаценты проявляется в раннем или запоздалом изменении её структуры, несоответствующем сроку беременности. Из 53 пациенток I группы опережение степени зрелости плаценты по гестационному сроку имело место у 8 (15,09 %) женщин ( $p_{I-k} < 0,01$ ), во второй группе – у 6 (12,0 %) из 50 ( $p_{II-k} < 0,02$ ). В контрольной группе женщин преждевременного созревания плаценты не было.

### **5.3. Состояние маточно-плодово-плацентарной гемодинамики и функциональная оценка состояния плода по данным УЗ-доплерометрии.**

Доплерометрическое исследование гемодинамики в системе мать-плацента- плод в сроки 22-27 и 33-36 недель беременности отражает таблица 5.3.1.

Таблица 5.3.1.

Средние численные значения СДО и ИР в маточных артериях и артерии пуповины в системе мать – плацента - плод у обследованных женщин

Группы обследованных	n	Средние численные значения СДО и ИР в спектре артериальных сосудов матки, плаценты, плода (M±m)							
		Маточные артерии				Артерия пуповины			
		СДО		ИР		СДО		ИР	
		22-27 нед	33-36 нед	22-27 нед	33-36 нед	22-27 нед	33-36 нед	22-27 нед	33-36 нед
Контрольная	15	1,76±	1,69±	0,45±	0,38±	3,13±	2,82±	0,61±	0,56±
		0,06	0,04	0,05	0,04	0,22	0,15	0,01	0,03
I	20	2,26 ±	1,93±	0,59±	0,55±	3,37±	2,95±	0,72±	0,67±
		0,05****	0,03 <sup>y****</sup>	0,02 <sup>ууу*</sup>	0,01 <sup>уууу****</sup>	0,15	0,1	0,01 <sup>ууу****</sup>	0,02 <sup>ууу****</sup>
II	20	2,16±	1,75±	0,46±	0,39±	3,20±	2,90±	0,64±	0,60±
		0,05****	0,08	0,03	0,01	0,15	0,17	0,02	0,01

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* – p<0,05; \*\* – p<0,02; \*\*\* – p<0,01; \*\*\*\* – p<0,001);

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y – p<0,05; уу – p<0,02; ууу – p<0,01; уууу – p<0,001).

Как видно из таблицы 5.3.1., систоло-диастолическое отношение 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 систоло-диастолического отношения свидетельствовало о нарушении маточно-плацентарного кровотока I А степени и использовалось нами в качестве критерия для назначения лечебных мероприятий.

Тенденция к повышению сосудистой резистентности в артерии пуповины плода у женщин I и II групп проявлялось со сроков 22-27 недель и была более выраженной у беременных I группы (22-27 недель беременности – ИР  $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ; 33-36 недель – ИР  $p_{I-II} < 0,01$ ; ИР  $p_{I-K} < 0,01$ ), свидетельствуя о нарушении плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке – I Б степени.

Нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока II и III степени в наших исследованиях не встречалось.

Таким образом, комплексная доплеровская оценка кровотока в маточных артериях и артерии пуповины может рассматриваться как объективный показатель выраженности плацентарной недостаточности во II и III триместрах беременности.

Сравнительная оценка параметров кровотока маточной артерии и степени зрелости плаценты, определяемой при проведении ультразвукового исследования, показали взаимосвязь между наличием повышенной резистентности маточной артерии и так называемом «преждевременным старением плаценты». Сочетание указанных нарушений составляло у женщин I группы в 22-27 недель беременности 15,09 % и 12,0% – у пациенток II группы, в 33-36 недель беременности эти соотношения – 37,7 % и 36,0% соответственно.

#### **5.4. Состояние двигательной активности и сердечной деятельности плода по данным кардиотокографии.**

С целью оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы плода проведено кардиотокографическое исследование у 55 беременных.

Кардиотокография проводилась нами в положении беременной на боку во избежание проявления гипоперфузионного синдрома (ранее назывался синдромом сдавления нижней полой вены). Для получения максимально точной информации о состоянии плода запись КТГ проводилась не менее 60 минут.

Основные принципы анализа КТГ включали интерпретацию базальной частоты сердечных сокращений, амплитуду осцилляций, частоту осцилляций, акцелерации, децелерации с балльной оценкой этих параметров по W. Fisher и соавторов [206].

Достоверных различий в базальной частоте сердечной деятельности плода (БЧСС) у женщин сравниваемых групп выявлено не было, в целом ее можно было характеризовать как нормокардию (I группа –  $147,08 \pm 30,06$  уд/мин; II группа –  $142,05 \pm 32,52$  уд/мин; контрольная –  $140,52 \pm 36,62$  уд/мин). Однако, при индивидуальном анализе умеренная тахикардия была обнаружена у 5 (25,0%) плодов женщин первой группы и у 3 (15,0%) – второй, тогда как в контрольной группе тахикардии не было. Умеренная брадикардия встречалась в 5,0% случаев, как в первой, так и во второй группах (рис 5.4.1.).

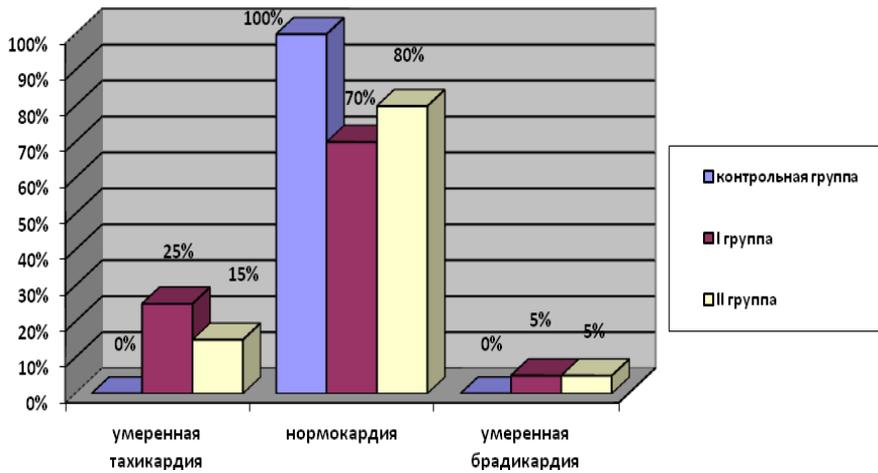


Рис. 5.4.1. Базальная частота сердечных сокращений у обследованных женщин.

Случаев выраженной тахикардии и брадикардии не было.

Нормальная амплитуда осцилляций (АО) – 10-30 уд/мин. – преобладала в контрольной группе. Высокая (больше 30 уд/мин) и низкая (до 10 уд/мин) АО встречалась в I и II группах женщин с равной частотой (высокая – 30,0%, низкая – 25,0%), свидетельствуя состояние умеренной и выраженной гипоксии.

Важнейшей характеристикой кардиотокограммы являются медленные переходящие колебания частоты сердцебиения плода в виде учащений и урежений. Акцелерации и децелерации на кардиотокограммах исследуемых женщин имели в основном спорадический характер. Типичные спорадические акцелерации чаще, чем в первой (50,0%) и второй (40,0%) группах встречались в группе контроля (80,0%). Поздние децелерации были обнаружены только у 1 плода женщины первой группы и составили 5,0%. Патогенетические механизмы возникновения поздних децелераций состоят в наличии плацентарной недостаточности, снижении маточно-плацентарного кровотока, нарушении кровообращения в межворсинчатом пространстве, редукции газообмена,

гипоксии плода, подавлении функциональной активности миокарда, активации парасимпатических влияний.

Полученные данные оценки сердечной деятельности плодов демонстрирует таблица 5.4.1.

Таблица 5.4.1.

Оценка сердечной деятельности плодов (шкала W.Fisher) по данным мониторингового наблюдения обследованных женщин в 34-36 недель беременности

Группы беременных	n	Оценка по шкале W. Fisher (M±m) в баллах
Контрольная	15	8,65±0,3
I	20	7,8±0,1 <sup>y**</sup>
II	20	8,5±0,28

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yy –  $p < 0,02$ ; ууу –  $p < 0,01$ ; уууу –  $p < 0,001$ ).

У беременных первой группы средний оценочный балл был достоверно ниже ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,02$ ), чем в контрольной и второй группах, составляя  $7,8 \pm 0,1$ .

Таким образом, исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы плодов показало, что патологическая вариабельность и изменчивость ЧСС, поздние децелерации 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. Компенсаторные возможности плодов (STV) во всех случаях были сохранены.

### Резюме.

1. Содержание эмбрионального АФП в 2,5 раза выше у пациенток с СПКЯ в 16-20 недель по сравнению с контролем. Достоверно выше этот белок был у женщин, беременность которых наступила вследствие стимуляции овуляции кломифена цитратом, по сравнению с женщинами, беременность которых наступила вследствие ЭКО.

2. Гормональная функция фетоплацентарного комплекса по показателям плацентарного лактогена снижена у беременных I группы по сравнению со II и группой контроля в начале II и в III триместрах беременности. Продукция эстриола достоверно снижена у пациенток I группы по сравнению с пациентками II и контрольной групп во II и III триместрах беременности. II и III триместры беременности характеризуются гипосекрецией прогестерона у женщин I группы по сравнению со II и контрольной группами.

Содержание плацентарных белков и гормонов II и III триместров беременности свидетельствует о более благоприятном течении гестации у женщин с СПКЯ после ЭКО по сравнению с женщинами, беременность у которых наступила после стимуляции овуляции кломифена цитратом.

3. В III триместре плацентарная недостаточность имеет место у 49,06% женщин I группы и в 32,0% – у пациенток II группы.

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

5. Особенности гормонопродуцирующей функции плацентарного комплекса, эхографическое, доплерометрическое и кардиотокографическое исследования плацентарной системы, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) могут быть использованы в клинической практике для оценки состояния индуцированной беременности и позволят осуществить поддержку компенсаторно-

приспособительных механизмов на уровне, обеспечивающем продолжение беременности до оптимального срока родоразрешения.

## ГЛАВА 6. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.

Показатели системы гемостаза исследовались нами по сосудисто-тромбоцитарному и коагуляционному параметрам.

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у беременных представлены в таблице 6.1.

Как свидетельствует таблица 6.1. склонность к снижению среднего содержания тромбоцитов в сыворотке крови пациенток со СПКЯ, начиная с I триместра беременности, прогрессивно увеличивалась по мере развития гестации (I триместр: I группа –  $209,0 \pm 2,85 \times 10^9$  /л; II группа –  $230,0 \pm 1,1 \times 10^9$  /л; контрольная –  $250,0 \pm 1,4 \times 10^9$  /л;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ . II триместр: I группа –  $194,5 \pm 2,7 \times 10^9$  /л; II группа –  $215,2 \pm 1,8 \times 10^9$  /л; контрольная –  $250,0 \pm 2,6 \times 10^9$  /л;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ . III триместре: I группа –  $187,0 \pm 3,3 \times 10^9$  /л; II группа –  $202,0 \pm 2,3 \times 10^9$  /л; контрольная –  $248,01 \pm 1,4 \times 10^9$  /л;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). Процесс был более выражен у пациенток I группы по сравнению со второй, что свидетельствовало о повышенном потреблении кровяных пластинок у этих женщин (тромбоциты в I триместре:  $p_{I-II} < 0,001$ ; во II триместре:  $p_{I-II} < 0,001$ ; в III триместре:  $p_{I-II} < 0,001$ ). Однако тромбоцитопении с количеством тромбоцитов ниже нижнего предела референсного интервала (менее  $150 \times 10^9$  /л) у наших пациенток не было. Функциональную активность тромбоцитов оценивали по агрегации тромбоцитов, индуцированной ристомидином, коллагеном, аденозиндифосфатом.

Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристомидином выглядела следующим образом: I триместр. I группа –  $79,3 \pm 1,2\%$ ; II группа –  $77,2 \pm 2,1\%$ ; контрольная –  $70,5 \pm 0,7\%$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ; II триместр. I группа –  $80,0 \pm 2,7\%$ ; II группа –  $74,3 \pm 1,2\%$ ; контрольная –  $72,3 \pm 1,8\%$ ;  $p_{I-K} < 0,05$ ; III триместр. I группа –  $85,0 \pm 1,2\%$ ; II группа –  $78,2 \pm 2,1\%$ ; контрольная –  $75,0 \pm 4,0$ ;  $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,05$ ).

Таблица 6.1.

## Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у беременных женщин.

Показатели	I триместр			II триместр			III триместр		
	Группы								
	Контрольная n=30	I n=53	II n=50	Контрольная n=30	I n=53	II n=50	Контрольная n=30	I n=53	II n=50
Число тромбоцитов в венозной крови, $10^9$ /л	250,0 ±1,4	209,0 ±2,85 <sup>yyyy****</sup>	230,0 <sup>****</sup> ±1,1	250,0 ±2,6	194,5 <sup>yyyy****</sup> ±2,7	215,2 <sup>****</sup> ±1,8	248,01 ±1,4	187,0 <sup>yyyy****</sup> ±3,3	202,0 <sup>****</sup> ±2,3
Агрегация тромбоцитов с аденозин- дифосфатом (АДФ), %	98,5 ±1,2	110,0 <sup>****</sup> ±1,2	105,3 <sup>**</sup> ±2,3	99,12 ±1,2	113,0 <sup>****</sup> ±1,2	110,3 <sup>***</sup> ±3,5	100,3 ±2,0	138,1 <sup>yyyy****</sup> ±2,2	115,3 <sup>****</sup> ±2,1
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	70,5 ±0,7	79,3 <sup>****</sup> ±1,2	77,2 <sup>****</sup> ±2,1	72,3 ±1,8	80,0 <sup>*</sup> ±2,7	74,3 ±1,2	75,0 ±4,0	85,0 <sup>yyy*</sup> ±1,2	78,2 ±2,1
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	67,2 ±1,2	71,2 ±4,0	69,2 ±0,8	68,3 ±2,1	73,0 ±1,2	70,8 ±2,4	70,1 ±5,5	80,3 ±7,42	74,2 ±3,5
Ретракция сгустка, %	40,9 ±0,1	45,7 <sup>*</sup> ±2,3	43,4 <sup>*</sup> ±1,2	42,3 ±0,1	47,2 <sup>****</sup> ±1,1	45,3 ±2,4	43,6 ±1,1	46,5 ±1,5	44,5 ±1,2

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I,II и контрольной групп (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ );

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y –  $p < 0,05$ ; yy –  $p < 0,02$ ; yyy –  $p < 0,01$ ; yyyy –  $p < 0,001$ ).

Агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном по триместрам беременности: I триместр. I группа –  $71,2 \pm 4,0\%$ ; II группа –  $69,2 \pm 0,8\%$ ; контрольная –  $67,2 \pm 1,2\%$ ; II триместр. I группа –  $73,0 \pm 1,2\%$ ; II группа –  $70,8 \pm 2,4\%$ ; контрольная –  $68,3 \pm 2,1\%$ . III триместр. I группа –  $80,3 \pm 7,42\%$ ; II группа –  $74,2 \pm 3,5\%$ ; контрольная –  $70,1 \pm 5,5$ . Агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом в I триместре: I группа –  $110,0 \pm 1,2\%$ ; II группа –  $105,3 \pm 2,3\%$ ; контрольная –  $98,5 \pm 1,2\%$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,02$ ; во II триместре: I группа –  $113,0 \pm 1,2\%$ ; II группа –  $110,3 \pm 3,5\%$ ; контрольная –  $99,12 \pm 1,2\%$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ; в III триместре: I группа –  $138,1 \pm 2,2\%$ ; II группа –  $115,3 \pm 2,1\%$ ; контрольная –  $100,3 \pm 2,0$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ).

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»). У пациенток I группы функциональная активность тромбоцитов превышала показатели у беременных II и контрольной групп, подчеркивая высокую функциональную активность. Ретракция сгустка у женщин I группы была выше чем у пациенток II и контрольной групп (I триместр: I группа –  $45,7 \pm 2,3\%$ ; II группа –  $43,4 \pm 1,2\%$ ; контрольная –  $40,9 \pm 0,1\%$ ;  $p_{I-K} < 0,05$ ;  $p_{II-K} < 0,05$ . II триместр: I группа –  $47,2 \pm 1,1\%$ ; II группа –  $45,3 \pm 2,4\%$ ; контрольная –  $42,3 \pm 0,1\%$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ . III триместр: I группа –  $46,5 \pm 1,5\%$ ; II группа –  $44,5 \pm 1,2\%$ ; контрольная –  $43,6 \pm 1,1$ ). Таким образом, нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза были выражены у всех женщин со СПКЯ на протяжении всего срока гестации, при этом большая степень проявления имела место у пациенток I группы.

Оценка состояния эндотелия у беременных женщин проводилась с помощью маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда. В первом

триместре беременности уровень фактора Виллебранда у женщин I и II групп достоверно отличался от этого показателя в группе контроля (I триместр: в I группе –  $150,0 \pm 1,0\%$ ; во II группе –  $130,0 \pm 1,0\%$ ; в группе контроля –  $80,0 \pm 1,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). Во втором и третьем триместрах закономерность изменения фактора Виллебранда оставалась прежней (II триместр: в I группе –  $153,0 \pm 0,5\%$ ; во II группе –  $138,0 \pm 0,7\%$ ; в группе контроля –  $84,0 \pm 3,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ; III триместр: в I группе –  $156,5 \pm 1,0\%$ ; во II группе –  $140,0 \pm 1,0\%$ ; в группе контроля –  $65,0 \pm 1,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ) (рис. 6.19, 6.20, 6.21). Такие показатели говорили о выраженности эндотелиальной дисфункции у женщин со СПКЯ на протяжении всей беременности, при этом большие нарушения отмечались у пациенток I группы.

Показатели коагуляционного звена гемостаза демонстрирует табл. 6.2.

Пациентки контрольной группы по мере увеличения срока гестации имели все признаки, характерные для гестационной адаптации системы свертывания крови в виде напряжения прокоагулянтной системы, выражающегося понижением активированного частичного (парциального) тромбoplastинового времени (АПТВ) (I триместр –  $38,0 \pm 1,4$  ед; II триместр –  $35,2 \pm 0,5$  ед; III триместр –  $33,2 \pm 0,5$  ед), что говорило об активации внутреннего пути коагуляции; укорочением тромбинового времени (I триместр –  $17,0 \pm 0,10$  сек; II триместр –  $15,1 \pm 0,1$  сек; III триместр –  $13,25 \pm 0,10$  сек), являющегося оценкой конечного этапа свертывания крови – образования фибрина из фибриногена; ростом протромбина по Квику (I триместр –  $80,30 \pm 1,1\%$ ; II триместр –  $87,40 \pm 1,2\%$ ; III триместр –  $102,11 \pm 1,0\%$ ), позволяющем определить активность протромбинового комплекса плазмы пациентки в сравнении с измеренным протромбиновым временем контрольной плазмы, что отражает активацию внешнего пути коагуляции.

Таблица 6.2.

## Показатели коагуляционного звена гемостаза у беременных женщин со СПКЯ.

Показатели	I триместр			II триместр			III триместр		
	Группы								
	Контрольная n=30	I n=53	II n=50	Контрольная n=30	I n=53	II n=50	Контрольная n=30	I n=53	II n=50
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
АПТВ, с	38,0± 1,4	28,1± 1,5****	30,5****± 1,2	35,2± 0,7	26,15****± 1,3	28,10****± 1,1	33,2± 0,5	25,2****± 1,2	26,6****± 1,1
Протромбин по Квику, %	80,3± 1,1	108,2****± 6,3	106,1****± 1,5	87,4± 1,2	115,1****± 1,2	114,5****± 0,8	102,11± 1,0	123,0****± 1,8	109,8****± 1,3
МНО, у.е.	1,1±0,1	0,9±0,1	0,7***±0,1	1,0±0,1	0,8±0,1	0,78±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1
Активированное время рекальцифи- кации, с	96,1±1,6	92,3±1,6	94,1±1,2	94,5±1,8	90,3±1,5	92,3±1,2	90,7±1,2	86,1*±1,6	88,5±1,2
Время свертывания венозной крови, мин	8,4±0,3	5,0±0,4****	5,2****±0,1	6,3±0,4	4,9***±0,3	5,1***±0,1	6,1±0,5	4,7±1,2	6,0±0,5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тромбиновое время, сек	17,0± 0,1	13,2 <sup>yyyy</sup> ****±	14,5****±	15,1± 0,1	12,2 <sup>yyyy</sup> ****±	13,27****±	13,25 ± 0,1	11,7****±	12,5****±
Фибриноген, г/л	3,5±0,1	4,0 <sup>y</sup> ±0,2	3,8*±0,1	3,8 ±0,1	5,0**±0,4	4,7**±0,5	4,5±0,2	5,4**±0,3	5,1**±0,1
Антитромбин III, %	110,4±1,9	102,5 ±6.66	105,1*±1,1	100,25±1,7	104,2 ±2,3	103,7 ±1,8	90,0 ±1,4	100,13 <sup>yyy</sup> **** ±1,3	95,0**±1,2
D-димер, мкг/мл	0,05±0,01	0,07 ±0,01	0,06 ±0,01	0,1 ±0,02	0,19 <sup>yyy</sup> **** ±0,01	0,15* ±0,01	0,21 ±0,01	0,31**** ±0,02	0,27 ±0,03
Протеин С, %	115,5±0,5	118,4 <sup>yyyy</sup> ****±0,1	116,1 ±0,1	110,0±1,0	114,0 <sup>yyy</sup> ****±0,1	111,1 ±1,1	100,0 ±0,7	108,3 <sup>y</sup> **** ±1,2	105,3****±0,6
Фибрино- литическая активность, %	14,0±1,0	11,1*±0,9	12,9 ±0,3	13,0 ±1,0	10,8 <sup>y</sup> *±0,1	11,5 ±0,3	12,0 ±1,0	10,0 <sup>yyyy</sup> ±0,1	11,1 ±0,2

\* – коэффициент достоверности разности результатов I и контрольной групп; II и контрольной групп; I, II и контрольной групп (\* – p<0,05; \*\* – p<0,02; \*\*\* – p<0,01; \*\*\*\* – p<0,001);

y – коэффициент достоверности разности результатов I и II групп (y – p<0,05; yy – p<0,02; yyy – p<0,01; yyyy – p<0,001).

МНО (Международное нормализованное отношение) – дополнительный способ представления результатов протромбинового теста – коррелирует отрицательно с протромбином по Квику и в ходе физиологической гестации понижается (I триместр –  $1,1 \pm 0,1$  у.е.; II триместр –  $1,0 \pm 0,1$  у.е.; III триместр –  $0,8 \pm 0,1$  у.е.).

К концу беременности происходит укорочение времени свертывания венозной крови (I триместр –  $8,4 \pm 0,3$  мин; II триместр –  $6,3 \pm 0,4$  мин; III триместр –  $6,1 \pm 0,5$  мин), времени рекальцификации (I триместр –  $96,1 \pm 1,6$  сек; II триместр –  $94,5 \pm 1,8$  сек; III триместр –  $90,7 \pm 1,2$  сек).

Концентрация фибриногена – белка-предшественника фибрина, составляющего основу сгустка при свертывании крови, увеличивается (I триместр –  $3,5 \pm 0,1$  г/л; II триместр –  $3,8 \pm 0,1$  г/л; III триместр –  $4,5 \pm 0,2$  г/л).

Антитромбин III (АТ III) – основной эндогенный антикоагулянт, ингибитор плазменных факторов свертывания крови, плазменный кофактор гепарина – понижается к третьему триместру беременности, свидетельствуя об угнетении антикоагулянтной системы (I триместр –  $110,4 \pm 1,9\%$ ; II триместр –  $100,25 \pm 1,7\%$ ; III триместр –  $90,0 \pm 1,4\%$ ); понижалась фибринолитическая активность (I триместр –  $14,0 \pm 0,5\%$ ; II триместр –  $13,0 \pm 1,0\%$ ; III триместр –  $12,0 \pm 1,0\%$ ).

D – димер – маркер тромбообразования и фибринолиза, активации внутрисосудистого свертывания крови, повышается в течение беременности и к концу её в 4 раза превышает показатели I триместра (I триместр –  $0,05 \pm 0,01$  мкг/мл; II триместр –  $0,10 \pm 0,02$  мкг/мл; III триместр –  $0,21 \pm 0,01$  мкг/мл).

Протеин С свободный – один из важнейших естественных ингибиторов свертывания – снижается к концу беременности, отражая повышенную потребность ингибиторов свертывания при гиперкоагуляции (I триместр –  $115,5 \pm 0,5\%$ ; II триместр –  $110,0 \pm 1,0\%$ ; III триместр –  $100,0 \pm 0,7\%$ ).

Таким образом, у здоровых беременных имеет место гиперкоагулемия, не выходящая за пределы приспособительной реакции и отражающая повышенную готовность к предстоящей кровопотере.

В I и II группах обследованных женщин в течение всей беременности имели место нарушения системы гемостаза в виде выраженной гиперкоагуляции, так называемой хронической формы ДВС – синдрома, достоверно отличавшейся от гиперкоагуляции при физиологической беременности.

Так, на протяжении всей беременности происходило 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) (табл. 6.2.).

Укорачивалось активированное время рекальцификации, хотя результаты были достоверными лишь в III триместре беременности, отличия показатели I и контрольной групп:  $p_{I-K} < 0,05$  (I триместр: активированное время рекальцификации – 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;  $p_{I-K} < 0,05$ ) (табл. 6.2.).

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 –  $102,11 \pm 1,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ) (табл. 6.2.).

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;  $p_{I-K} < 0,02$ ;  $p_{II-K} < 0,02$ ) (табл. 6.2.).

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;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ) и 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 –  $90,0 \pm 1,4\%$ ;  $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,02$ ) (табл. 6.2.).

Проведенные исследования подтвердили значение функции системы гемостаза в вопросах клинического течения индуцированных беременностей, четко обозначив наличие ДВС-синдрома на стадии гиперкоагуляции, а также необходимости терапевтической коррекции для улучшения исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромом поликистозных яичников.

## ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

По результатам проведенного нами ROC-анализа определено, что ряд исследуемых показателей может являться прогностическим критерием угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, патологии ЦНС новорожденного.

**Прогностическую ценность в отношении угрожающего позднего выкидыша** представляют следующие показатели первого триместра беременности:

**Гликоделин** менее или равный 400 мкг/мл в 6-7 недель беременности (чувствительность 90,0 %, специфичность 90,0 %, AUC 0,905) (рис.7.1.).

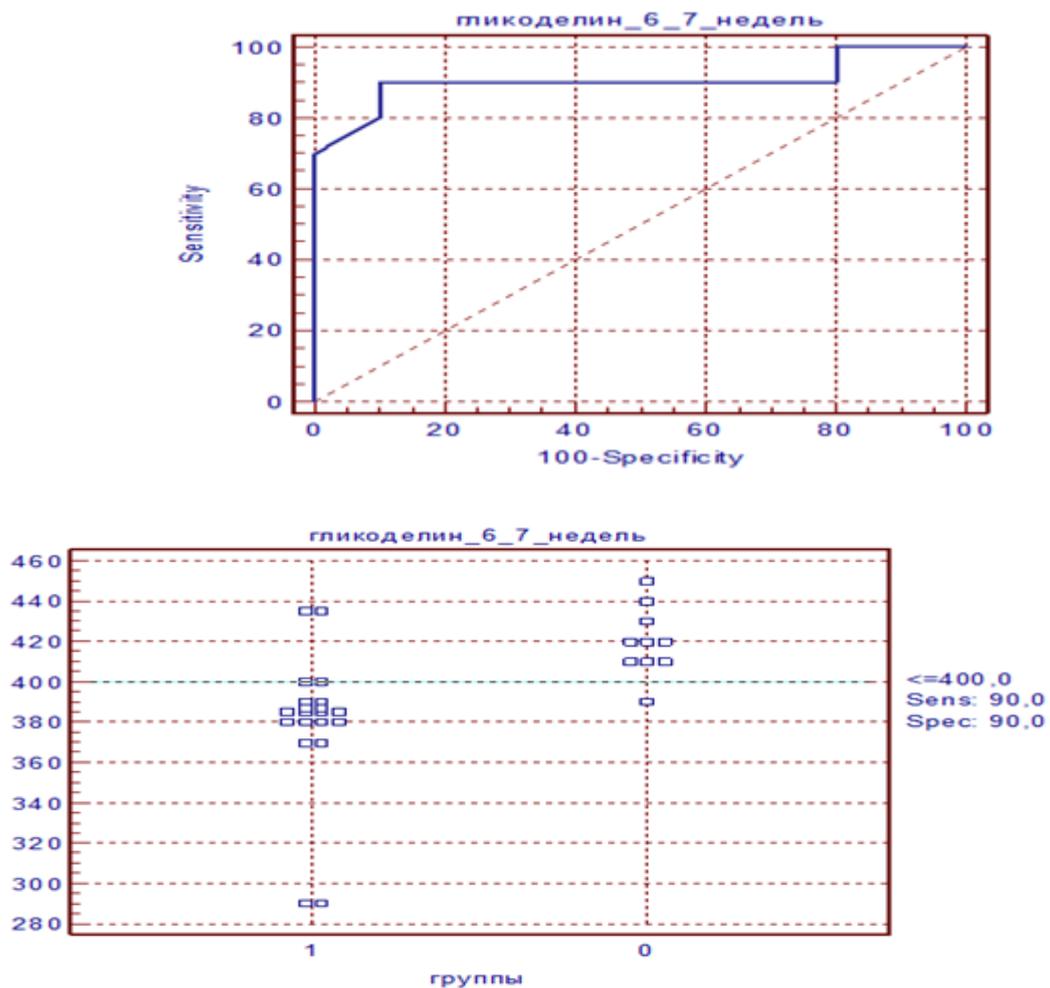


Рис. 7.1. Показатели гликоделина в 6-7 недель беременности как прогностическая ценность угрожающего позднего выкидыша при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

**Гликоделин** менее или равный 950 мкг/мл в 9-11 недель беременности (чувствительность 85,0 %, специфичность 90,0 %, AUC 0,915) (рис. 7.2.) дает возможность прогнозировать угрожающий поздний выкидыш.

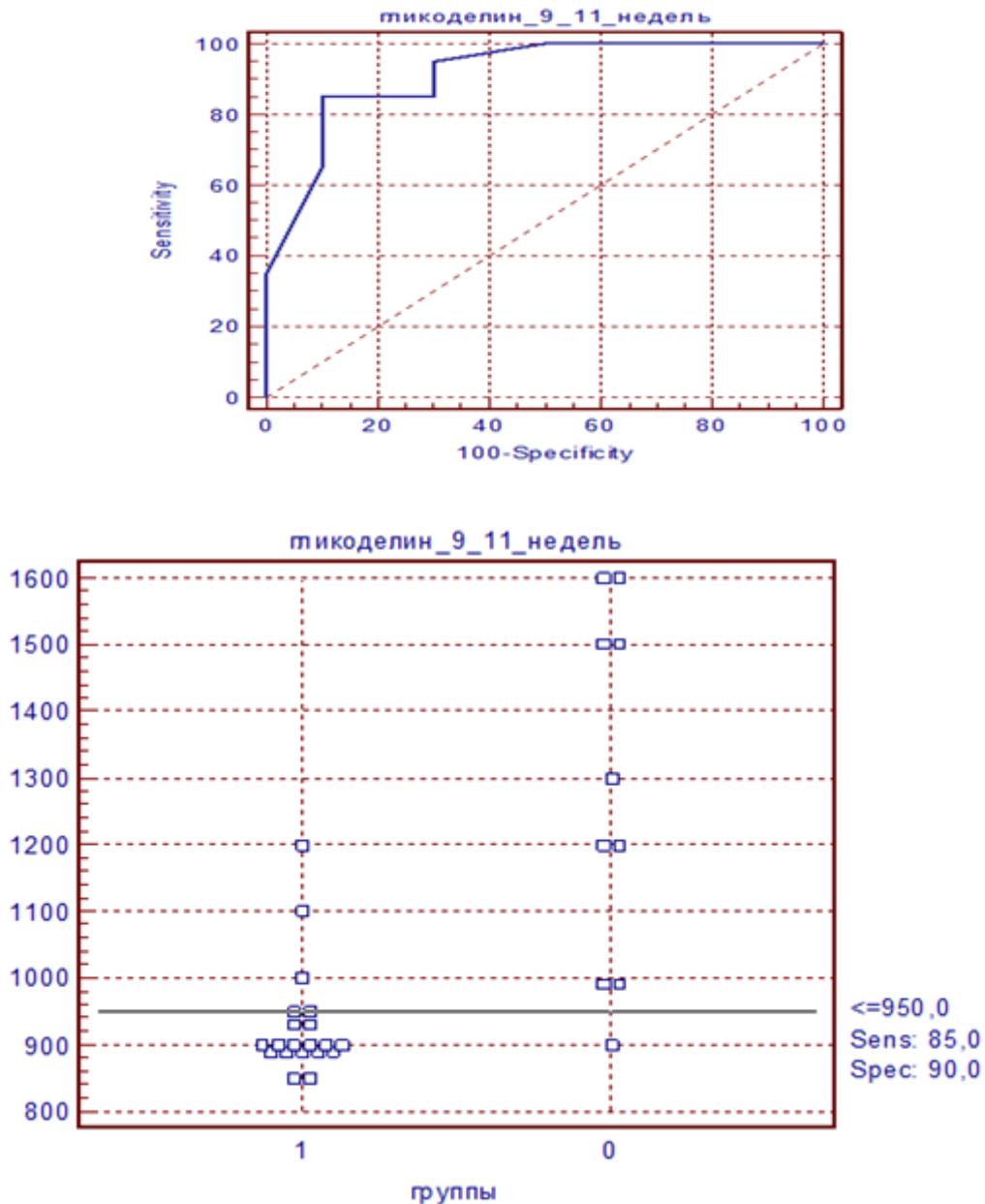


Рис. 7.2. Показатели гликоделина в 9-11 недель беременности как прогностическая ценность угрожающего позднего выкидыша при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

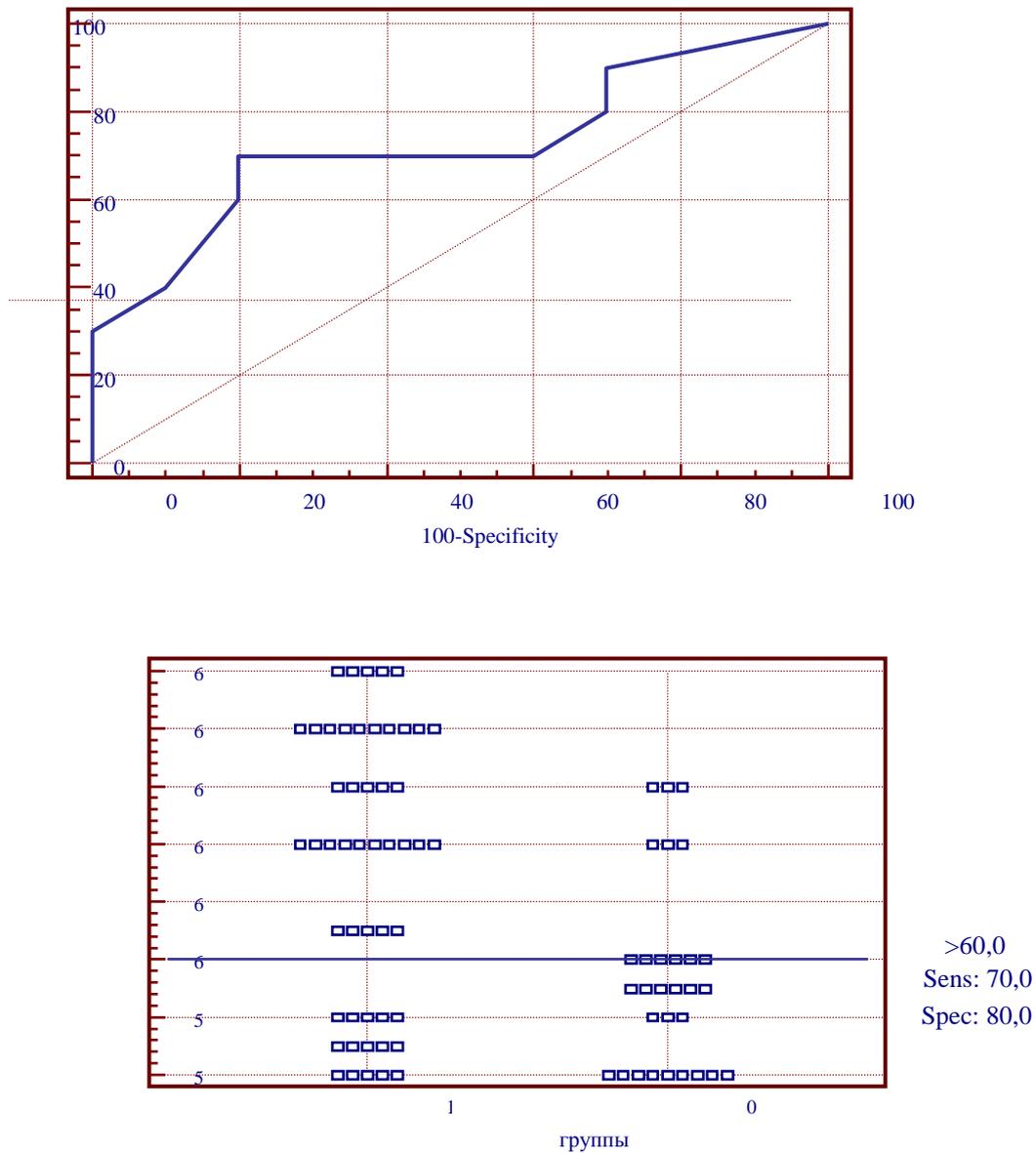


Рис. 7.3. Показатели  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в 7-8 недель беременности как прогностическая ценность угрожающего позднего выкидыша при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

**$\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина** более 60,0 нг/мл в 7-8 недель беременности (чувствительность 70,0 %, специфичность 80,0 %, AUC 0,725) (рис.7.3.) позволяет прогнозировать угрожающий поздний выкидыш при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

**ПАМГ-1** менее или равный 300,0 нг/мл в 7-8 недель (чувствительность 80,0 %, специфичность 60,0 %, AUC 0,665) (рис.7.4.) может служить прогнозом

угрожающего позднего прерывания беременности, наступившей в результате ВРТ.

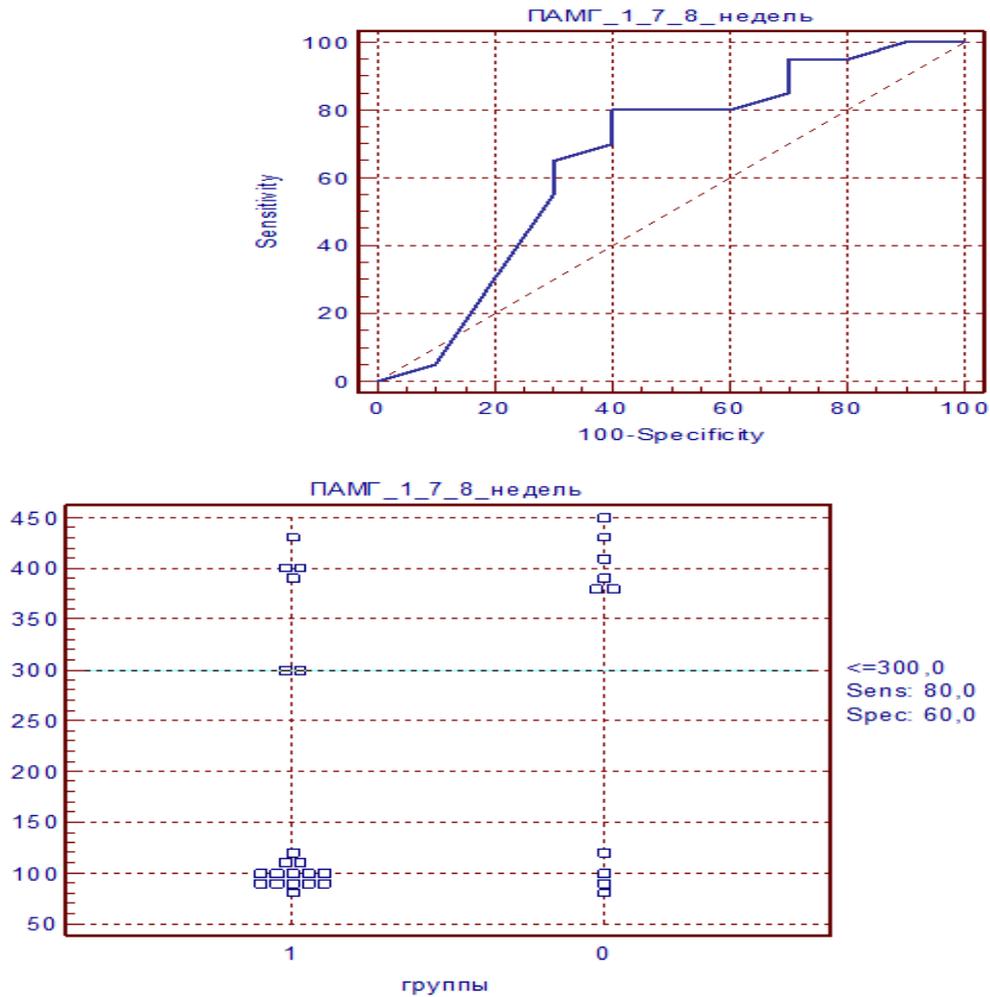


Рис.7.4. Показатели ПАМГ-1 в 7-8 недель беременности как прогностическая ценность угрожающего позднего выкидыша при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

**ТБГ** более 8300 нг/мл в 7-8 недель беременности (чувствительность 65,0 %, специфичность 75,0 %, AUC 0,675) (рис. 7.5.) свидетельствует о прогнозе угрожающего позднего выкидыша при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

Уровень ТБГ в 7-8 недель как прогноз угрожающего позднего выкидыша.

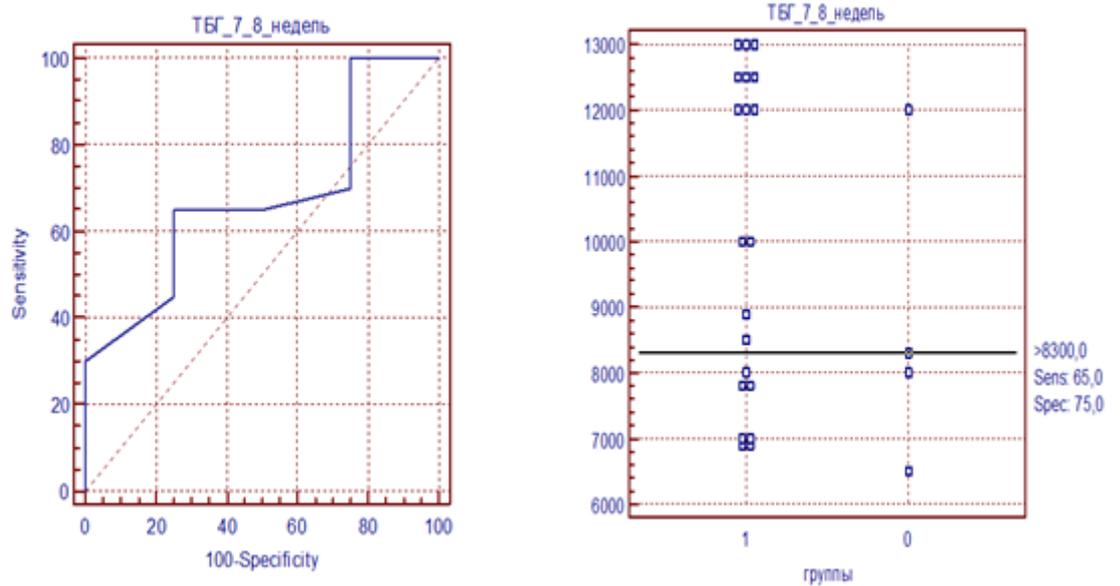
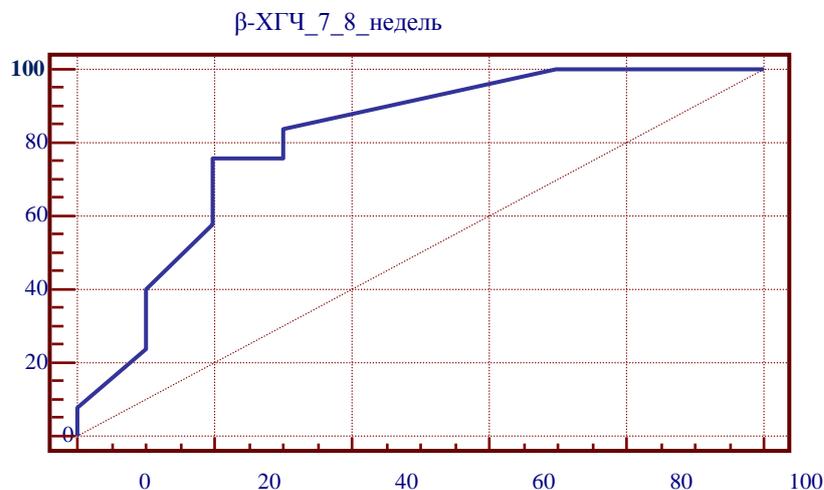


Рис.7.5. Показатели ТБГ в 7-8 недель как прогностический показатель угрожающего позднего выкидыша при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

Для прогноза плацентарной недостаточности при беременностях, наступивших в результате ВРТ, могут быть использованы показатели  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина в 7-8 и 10-12 недель беременности:  **$\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина** более 62,0 нг/мл при сроке беременности 7-8 недель (чувствительность 80,0 %, специфичность 70,0 %, AUC 0,785) (рис.7.6.);  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина более 44,0 нг/мл при сроке беременности 10-12 недель (чувствительность 90,0 %, специфичность 90,0 %, AUC 0,925) (рис. 7.7.).



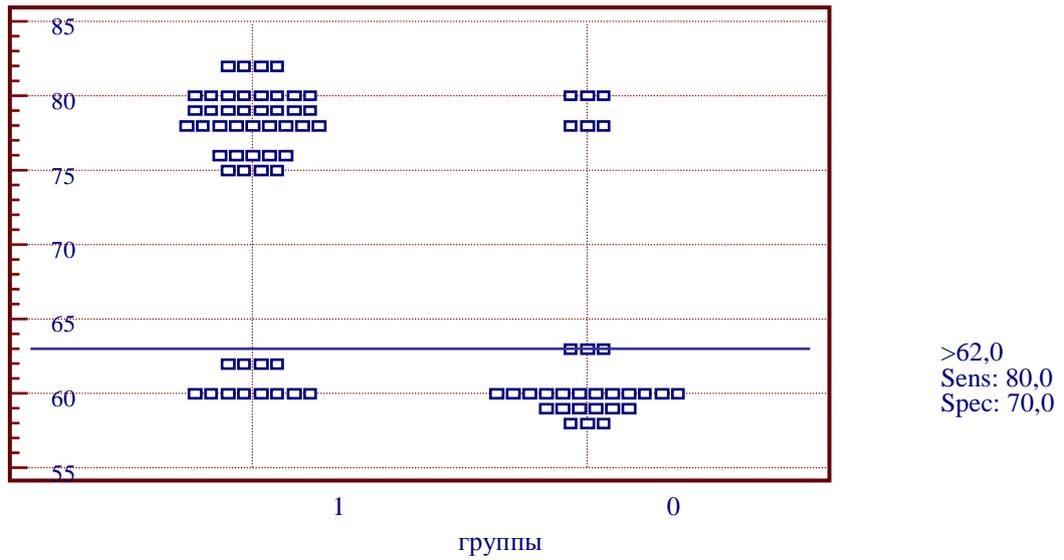


Рис. 7.6. Показатели  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина в 7-8 недель как прогностический показатель плацентарной недостаточности при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

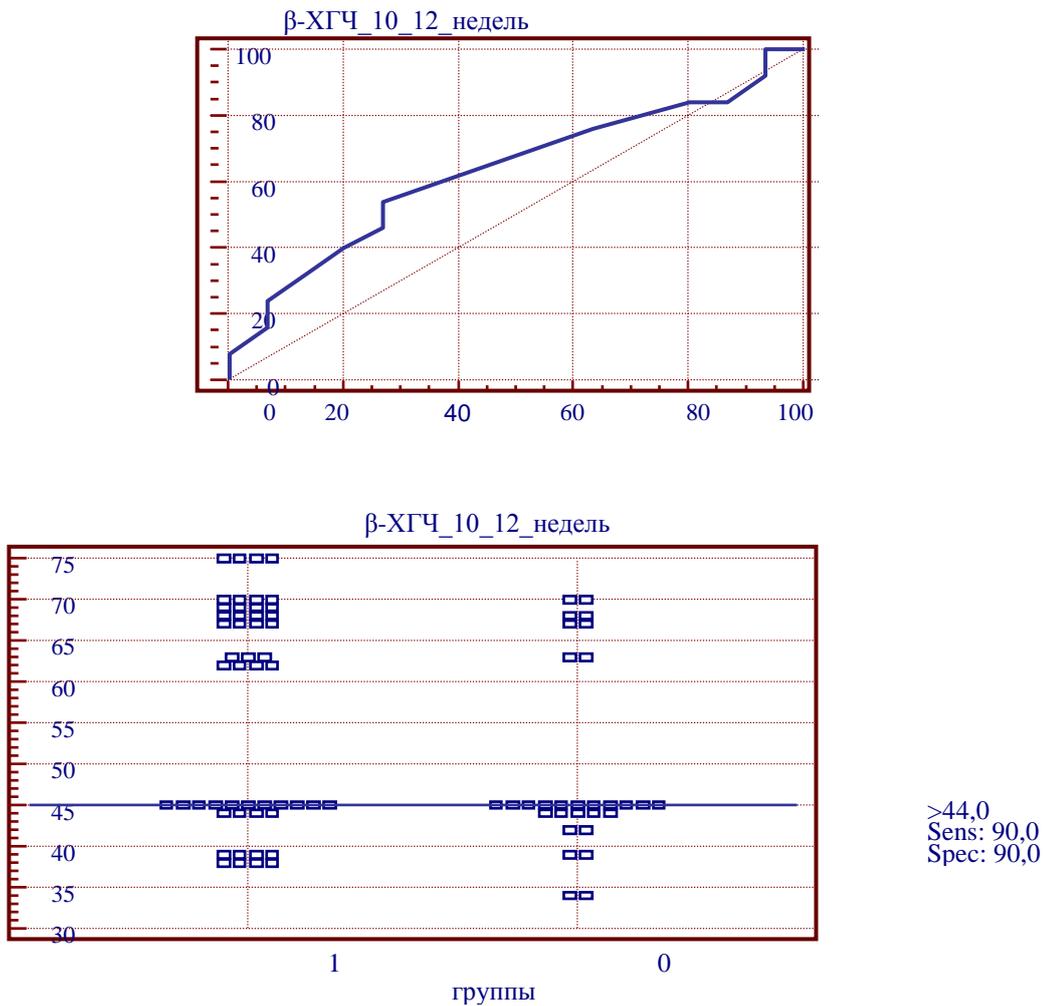


Рис. 7.7. Показатели  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина в 10-12 недель как прогностический показатель плацентарной недостаточности при беременности, наступившей вследствие ВРТ.

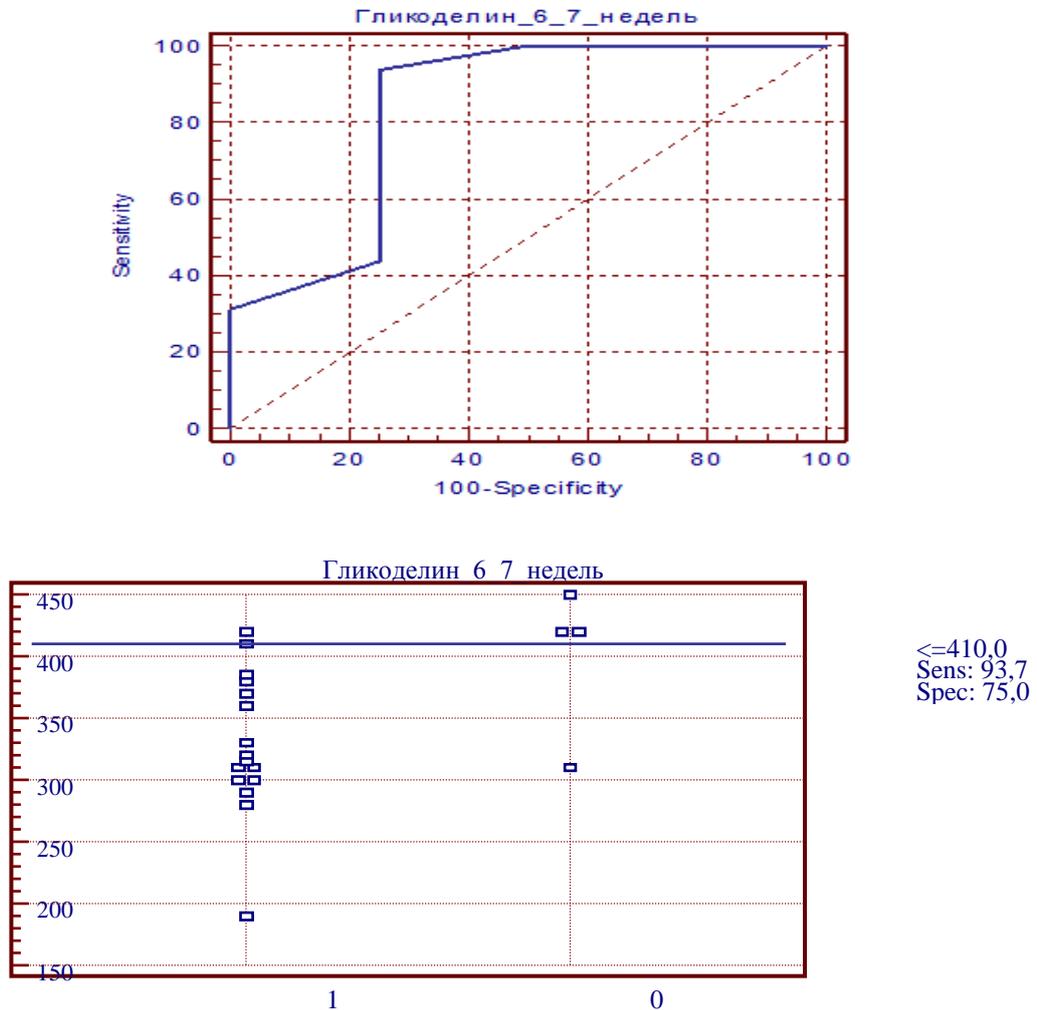


Рис. 7.8. Показатели гликоделина в 6-7 недель как прогностические критерии поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила после ВРТ.

**В качестве маркеров прогноза поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила после ВРТ, могут быть использованы показатели белков беременности, исследованные в I триместре беременности, а именно: гликоделин равный или менее 410,0 мкг/мл в 6-7 недель беременности (чувствительность 93,7 %, специфичность 75,0 %, AUC 0,836) (рис.7.8.).**

**Гликоделин** равный или менее 980,0 мкг/мл в 9-11 недель беременности (чувствительность 75,0 %, специфичность 75,0 %, AUC 0,820) (рис.7.9.) является прогностическим показателем поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила после ВРТ.

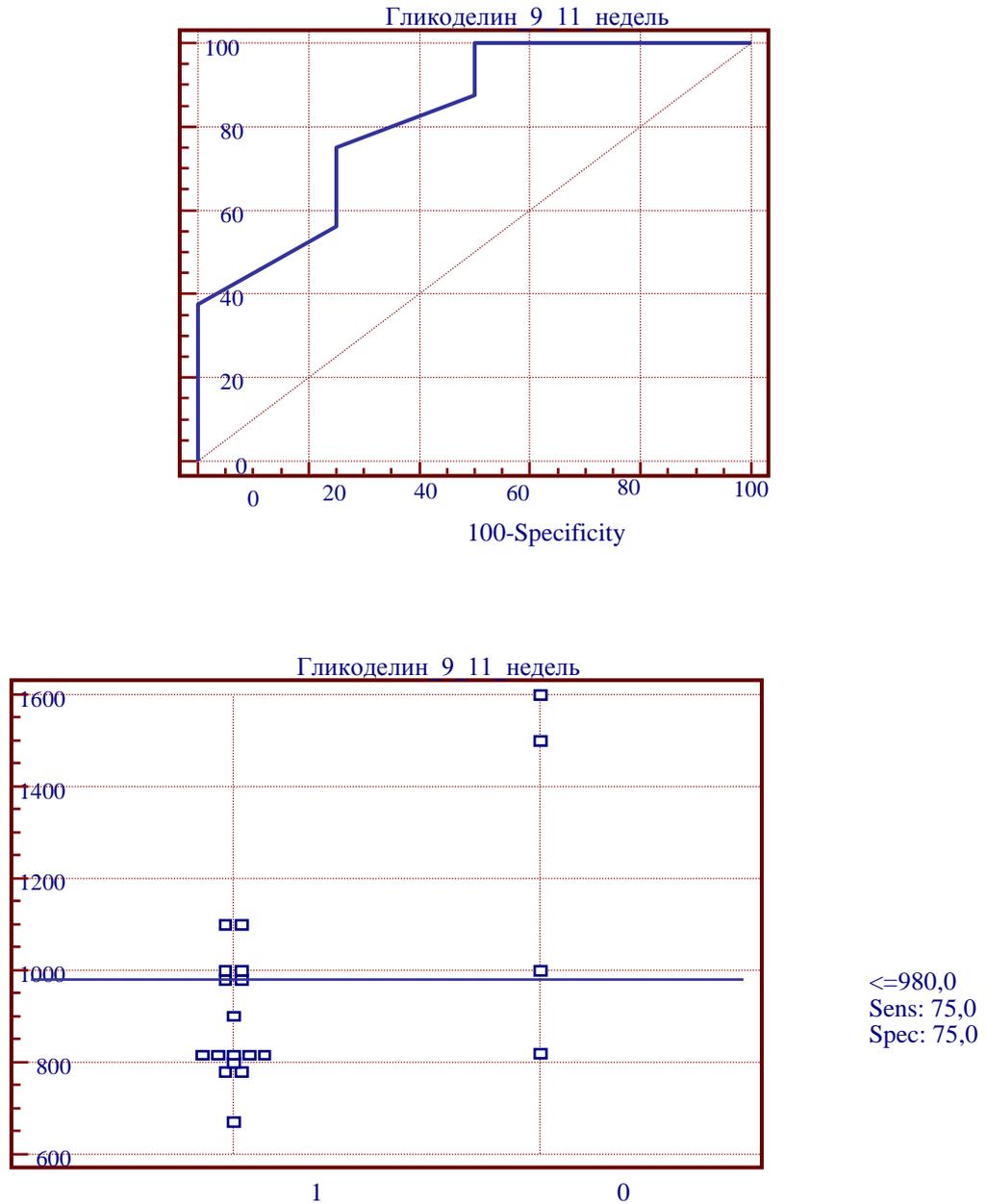


Рис. 7.9. Показатели гликоделина в 9-11 недель как прогностические критерии поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила после ВРТ.

**ПАМГ-1** равный или менее 98,0 нг/мл в 7-8 недель беременности (чувствительность 70,0 %, специфичность 80,0 %, AUC 0,800) (рис. 7.10.) может быть использован как прогностический критерий поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила в результате ВРТ.

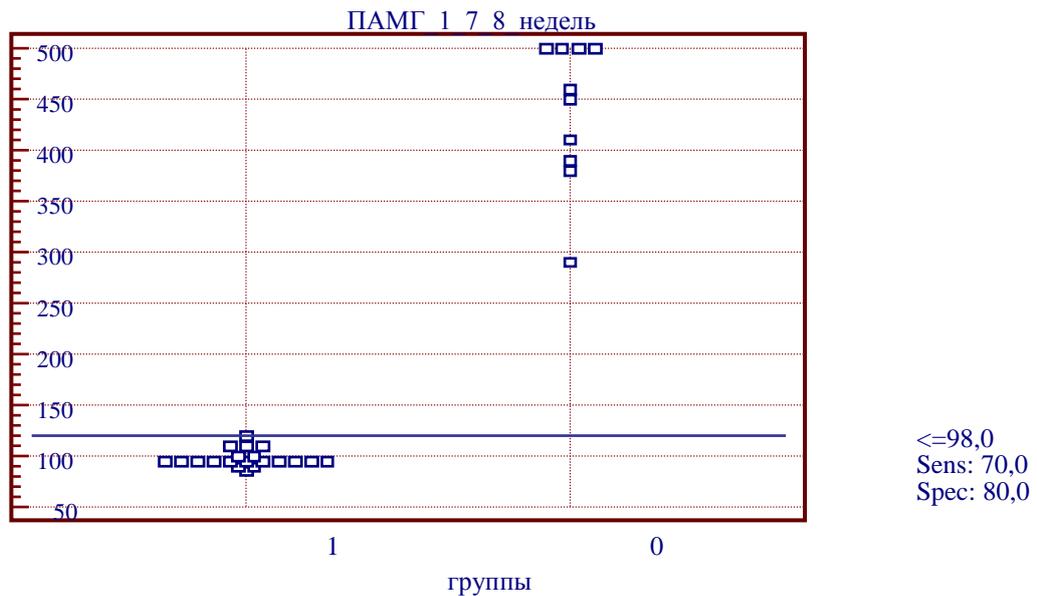
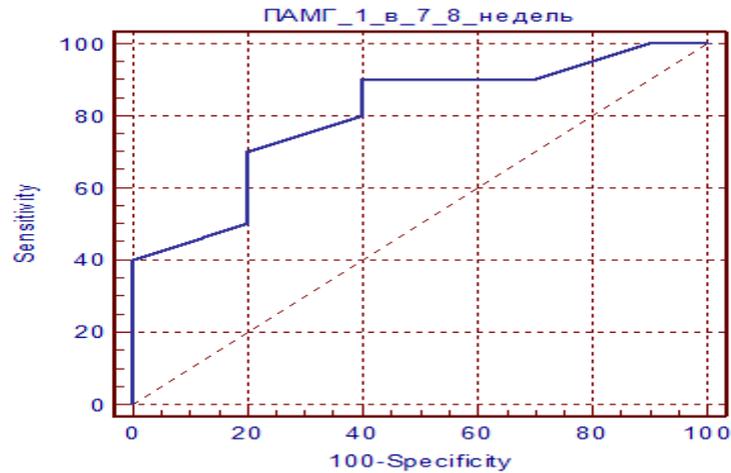


Рис. 7.10. Показатели ПАМГ-1 в 7-8 недель как прогностические критерии поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила после ВРТ.

**ПАМГ-1** равный или менее 250,0 нг/мл в 10-12 недель беременности, наступившей вследствие индукции овуляции хлортрианизена кломифена цитратом (чувствительность 90,0 %, специфичность 90,0 %, AUC 0,965) (рис.7.11.).

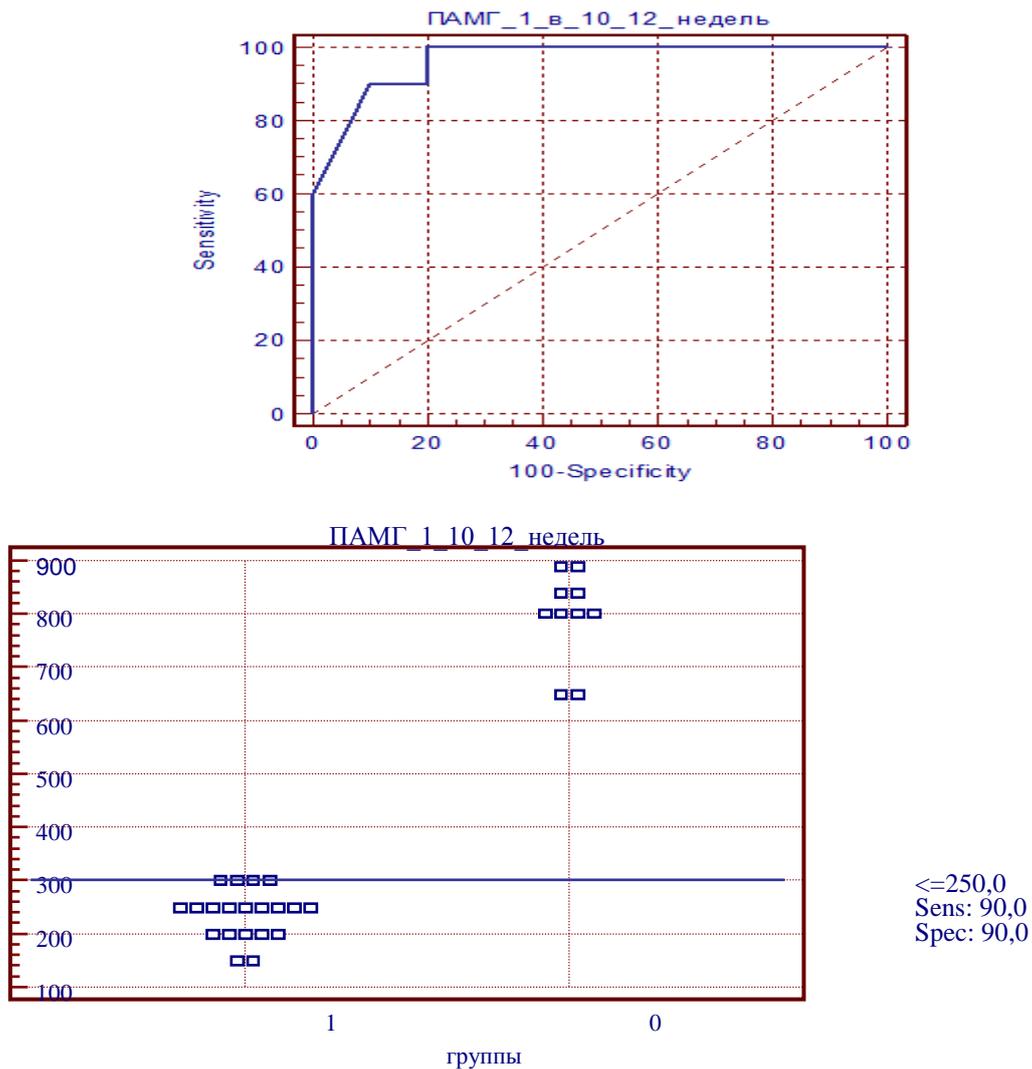


Рис. 7.11. Показатели ПАМГ-1 в 10-12 недель беременности, наступившей вследствие индукции овуляции хлортрианизена кломифена цитратом, как прогностический критерий поражения ЦНС у новорожденных.

**ПАМГ-1** равный или менее 150,0 нг/мл в 10-12 недель беременности, наступившей вследствие ЭКО (чувствительность 90,0 %, специфичность 70,0 %, AUC 0,840) (рис.7.12.) может быть использован для прогноза поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность у которых наступила вследствие ЭКО.

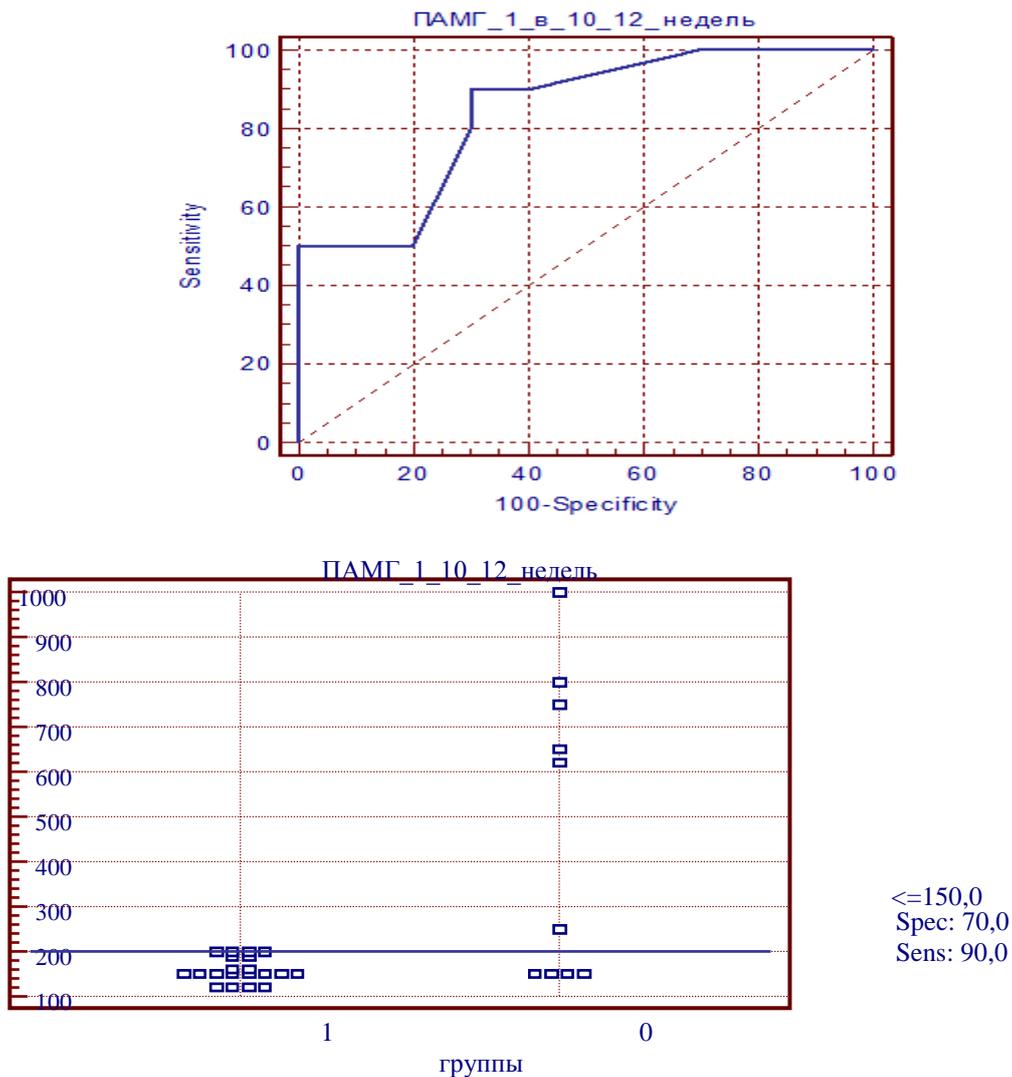


Рис. 7.12. Показатели ПАМГ-1 в 10-12 недель беременности, наступившей вследствие ЭКО, как прогностический критерий поражения ЦНС у новорожденных.

**ТБГ** более 6300 нг/мл в 7-8 недель беременности (чувствительность 90,0 %, специфичность 75,0 %, AUC 0,856) (рис.7.13.), **ТБГ** равный и менее 7800 нг/мл в 10-12 недель беременности (чувствительность 80,0 %, специфичность 75,0 %, AUC 0,750) (рис.7.14.). может быть рассмотрен как показатель прогноза поражения ЦНС у новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых наступила после ВРТ.

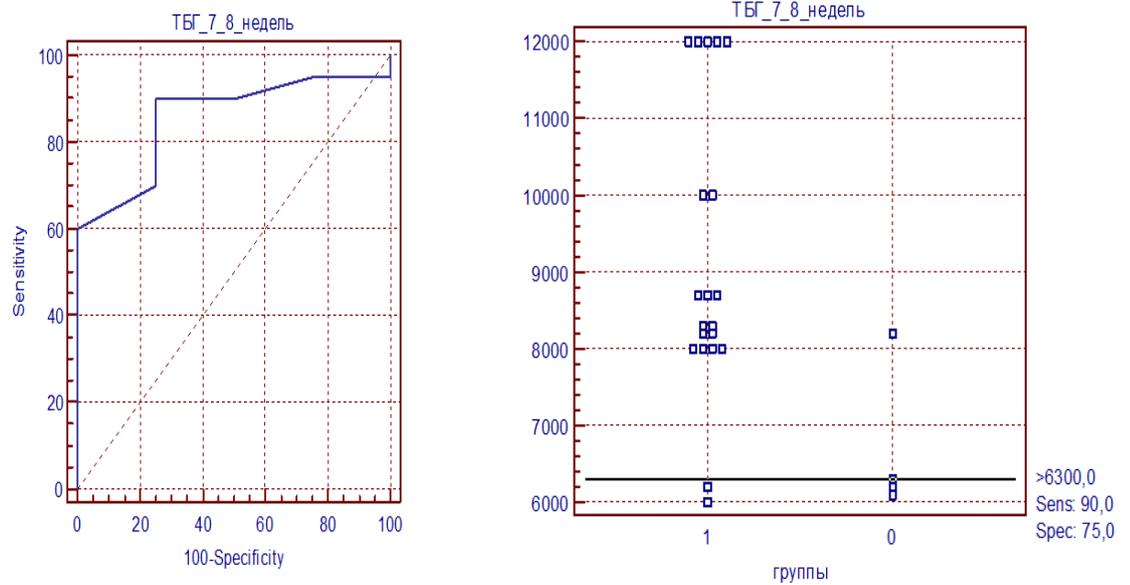


Рис. 7.13. Показатели ТБГ в 7-8 недель беременностей, наступивших вследствие ВРТ, как прогностический критерий поражения ЦНС у новорожденных.

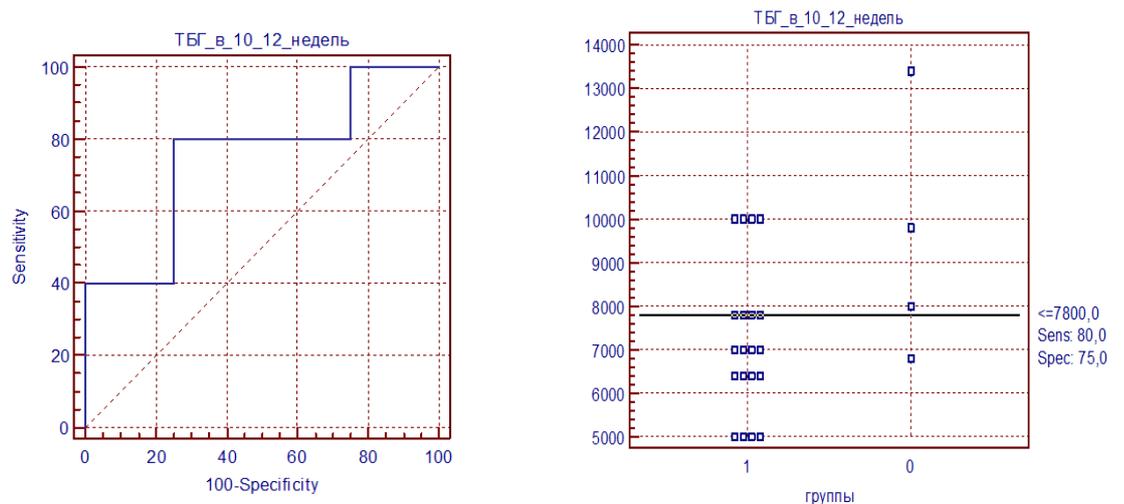


Рис. 7.14. Показатели ТБГ в 10-12 недель беременностей, наступивших вследствие ВРТ, как прогностический критерий поражения ЦНС у новорожденных.

Используя наиболее точные, чувствительные и специфические показатели содержания в сыворотке крови гормонов и белков «зоны» беременности в I триместре, а также показатели ПОЛ, мы разработали схему обследования для диагностики и прогнозирования позднего выкидыша, формирования плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, нарушений ЦНС новорожденного (рис. 7.15.).

**Женщины с СПКЯ, беременность у которых наступила после  
вспомогательных репродуктивных технологий**

**I триместр беременности:**

клинико-лабораторные обследования: гормоны, белки беременности,  
ультразвуковое и доплеровское исследование



**Диагностика**

- угрожающего раннего выкидыша по данным ТБГ, ПАМГ-1, гликоделина; пульсационного индекса при правосторонней локализации хориона

**Прогнозирование**

- угрожающего позднего выкидыша по данным гликоделина,  $\beta$ -ХГ, ПАМГ-1, ТБГ
- плацентарной недостаточности по данным  $\beta$ -ХГ
- патология ЦНС новорожденного по данным гликоделина, ПАМГ-1, ТБГ

**II триместр беременности:**

клинико-лабораторные обследования: гормоны, белки беременности, ультразвуковое и  
доплеровское исследование



**Диагностика**

- угрожающего позднего выкидыша по данным РАРР-А, АФП, плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола
- плацентарной недостаточности по комплексной доплеровской оценке кровотока в маточных артериях и артерии пуповины

**III триместр беременности:**

клинико-лабораторные обследования: ПОЛ, ультразвуковое и доплеровское  
исследование



**Диагностика**

плацентарной недостаточности по данным показателей ПОЛ, гормонов и комплексной доплеровской оценке кровотока в маточных артериях и артерии пуповины

Рис. 7.15. Схема обследования для диагностики и прогноза осложнений беременности и состояния новорожденных у женщин с СПКЯ при беременности после ВРТ.

## ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Согласно данным литературы, синдром поликистозных яичников является наиболее частой патологией среди эндокринного бесплодия у женщин (50-70%) [54, 134, 148]. Основными способами восстановления фертильности у больных СПКЯ в настоящий момент следует считать вспомогательные репродуктивные технологии, цели которых – не лечение женщины, а достижение беременности в конкретном цикле стимуляции овуляции. В понятие ВРТ входят не только методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и зачатие естественным путем в результате проведения различных методов индукции овуляции [57, 161]. Лечение бесплодия можно считать эффективным и оправданным не только при наступлении беременности, но и при её благополучном течении и получении полноценного потомства. Особенности течения беременности, родов, состояние плодов и новорожденных при эндокринном бесплодии широко освещают данные литературы. Однако, мало информации о течении беременности по триместрам в зависимости от метода её наступления при СПКЯ, состояния эмбриотрофобластических структур в ранние сроки гестации и формирующегося фето-плацентарного комплекса. С целью совершенствования тактики ведения беременностей, наступивших в результате зачатия естественным путем с применением различных методик индукции овуляции и методом экстракорпорального оплодотворения при эндокринном бесплодии вследствие синдрома поликистозных яичников у женщин, мы провели дифференцированный анализ различных клинических и лабораторных показателей у указанного контингента беременных. В качестве контрольной группы были обследованы 30 женщин со спонтанной беременностью, здоровье которых не было отягощено СПКЯ. Первую группу составили 53 женщины с СПКЯ, беременность у которых была достигнута индукцией овуляции хлортрианизена кломифена цитратом. Во вторую группу вошли 50 женщин с СПКЯ, беременность у которых наступила с помощью ЭКО и переноса эмбриона в полость матки при безуспешности консервативного лечения с использованием гормональной коррекции в течение 12 месяцев с момента установления диагноза. Перед проведением программы ЭКО

проводился предварительный этап подготовки женщин с эндокринными нарушениями. Мероприятия были направлены на снижение массы тела, нормализацию толерантности к глюкозе, назначением КОК при исходно высоких показателях лютеинизирующего гормона.

Возраст обследованных женщин колебался от 29 до 40 лет. Средний возраст пациенток первой группы составлял  $32,9 \pm 3,2$  года, второй –  $34,57 \pm 4,39$  года, контрольной –  $33,4 \pm 2,8$  года без достоверных различий между группами.

По данным литературы [90, 186], формирование синдрома поликистозных яичников может начинаться в антенатальном периоде развития женщины, фактором риска прогрессирования указанного синдрома является низкая масса девочки при рождении. Наши исследования показали, что низкая масса тела матерей при рождении ( $p_{I,II-K} < 0,001$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,94, 95% ДИ 1,508-2,497;  $p_{I-K} < 0,001$ ,  $OR_{I-K}$  3,811, 95% ДИ 2,229-6,516;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $OR_{II-K}$  2,371, 95% ДИ 1,682-3,342) имела место у всех пациенток с СПКЯ.

Изучение экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах показало, что все пациентки с СПКЯ страдали тем или иным хроническим заболеванием, которое могло оказывать негативное влияние на функционирование репродуктивной системы. Соматической патологией, по данным литературы страдают от 37,7 до 66,8% женщин с СПКЯ [36]. По нашим данным, наиболее распространенными были инфекционно-воспалительные болезни, которые перенесли все женщины I, II и контрольной групп. 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, на наш взгляд, повысило риск развития СПКЯ в этой когорте женщин в 1,776 раза ( $OR_{I,II-K}$  1,776, 95% ДИ 1,013-2,149;  $OR_{II-K}$  1,56, 95% ДИ 1,059-2,297).

Эндокринопатии (диффузный эндемический зоб, нарушение жирового обмена) имели место у 24,53% женщин I группы и у 34,0% – II. В контрольной группе ожирение было только у 1 женщины (3,33%), заболеваний щитовидной железы не было ( $p_{I,II-K} < 0,02$ ;  $p_{I-K} < 0,02$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ).

Сердечно-сосудистой патологией (хроническая артериальная гипертензия, вегето-сосудистая дистония, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен) достоверно чаще страдали пациентки I группы – 35,85% и II – 34,0% по сравнению с контролем – 3,33% ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ), что согласуется с данными литературы [40].

Болезни желудочно-кишечного тракта одинаково часто встречались в I (9,44%) и II (10,0 %) группах, не отличаясь достоверностью от группы контроля (6,67%).

Заболевания мочевыделительной системы были выявлены у 3,77 % женщин I группы и 10,0 % женщин II. В контрольной группе хроническим пиелонефритом страдала 1 женщина (3,33%).

Два и более экстрагенитальных заболевания имели 9 (18,0 %) женщин I группы и 10 (18,87 %) женщин II, тогда как в группе контроля таких пациенток не было ( $p_{I-к} < 0,01$ ;  $p_{II-к} < 0,01$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

На момент обследования практически здоровыми были 20 (66,67%) женщин контрольной группы ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

Средний возраст наступления менархе в I группе составлял  $14,29 \pm 0,28$  года, во II –  $14,7 \pm 0,54$ , в группе контроля –  $13,57 \pm 0,59$  без достоверных различий между группами. Позднее менархе отмечалось у 54,37% женщин I и II групп ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи встречались у 43 (81,13%) женщин I группы и 48 (96,0%) – II, тогда как в контроле такой патологии не было ( $p_{I-II} < 0,02$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

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

Воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта (вагинит, эндоцервицит, эктопия шейки матки, бартолинит) перенесли 30,09% женщин I и II групп, что было достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $p_{I-к} < 0,05$ ;  $p_{II-к} < 0,02$ ;  $p_{I,II-к} < 0,01$ ;  $OR_{I,II-к} 3,875$ , 95% ДИ 1,094-13,729;  $OR_{II-к} 3,2$ , 95% ДИ 1,016-10,08).

Хроническим эндометритом, хроническим сальпингоофоритом страдали 14,56 % женщин I и II групп. Последствие воспалительных заболеваний половых органов достаточно серьезны: прогрессирование заболевания, рецидивы, бесплодие, хронический тазовый болевой синдром, эктопическая беременность. Наши исследования показали, что риск развития бесплодия при наличии воспалительных заболеваний нижних отделов половых органов в 3,875 раза выше по сравнению с отсутствием указанной патологии, что согласуется с данными других авторов [38, 129].

Верифицированные урогенитальные инфекции в стадии ремиссии имели место у 32,07% женщин I группы, 22,0% пациенток – II и 20,0% женщин группы контроля.

Генитальный кандидоз встречался у 18,87% женщин I группы, у 16,0% – II группы и у 16,67% – контрольной без достоверных различий между группами.

Репродуктивный анамнез повторнобеременных женщин I и II групп был более отягощен в сравнении с анамнезом женщин контрольной группы. Самопроизвольные выкидыши имели место 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 встречались 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, у женщин II группы своевременных родов в анамнезе не было. В контроле у всех 12 повторнобеременных женщин были своевременные роды ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Таким образом только 2 женщины (1,94%) с СПКЯ имели по одному ребенку.

Течение настоящей беременности было осложненным у 100,0% женщин первой и второй групп, в группе контроля – лишь у 9 (30,0%) пациенток ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Первым серьезным ятрогенным осложнением для беременностей, наступивших в результате ЭКО и стимуляции овуляции, являлся синдром гиперстимуляции яичников, который имел место у 16,0% женщин II группы. Это согласуется с данными проведенных ранее исследований [46, 56, 60, 66, 77, 158, 159, 205, 214, 237, 253].

Основным осложнением беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий является угроза невынашивания, частота которой, по данным различных авторов, достигает 26,0-87,0% [4, 5, 6, 22, 36, 37, 40, 41, 66, 78, 100, 110, 130, 204, 214]. В наших исследованиях угрожающий ранний выкидыш имел место достоверно чаще у женщин I группы (81,13%) и II (40,0%) по сравнению с контролем ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ) ( $OR_{I-II}$  2,028, 95% ДИ 1,41-2,917;  $OR_{I-к}$  12,17, 95% ДИ 3,17-46,72;  $OR_{II-к}$  6,0, 95% ДИ 1,508-23,88;  $OR_{I,II-к}$  9,175, 95% ДИ 2,384-35,31). Угрожающий поздний выкидыш встречался в 43,4% у женщин I группы и в 10,0% случаев у женщин II группы, тогда как в контрольной группе этой патологии не было ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,05$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ). Особое внимание заслуживал тот факт, что угрожающий поздний выкидыш в группе женщин, беременность у которых наступила вследствие ЭКО и ПЭ, также имел место значительно реже, чем у пациенток с беременностью, наступившей в результате стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $OR_{I-II}$  4,34, 95% ДИ 1,788-10,53), что позволило нам сделать вывод о более благоприятном течении беременности во II триместре у женщин II группы и было обусловлено нормализацией в эти сроки белковосинтезирующей и гормональной функций плаценты. Угрожающие преждевременные роды достоверно чаще имели место у пациенток I и II групп по сравнению с контролем (в I группе у 49,06% пациенток, во II – у 22,0% женщин, в контрольной группе – в 6,67%;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,01$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ;  $OR_{I-к}$  7,358, 95% ДИ 1,876-28,86;  $OR_{II-к}$  4,8, 95% ДИ 1,185-19,44;  $OR_{I,II-к}$  6,117, 95% ДИ 1,572-23,81).

Ранним токсикозом осложнилась беременность у 47,2% женщин I группы и у 40,0% во II группе, указанной патологии в контроле не было ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ).

Плацентарная недостаточность имела место у 56,6% женщин I группы, у 36,0% во II группе ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ;  $p_{I,II-к} < 0,001$ ), отражая неполную реализацию первой и второй волн инвазии цитотрофобласта и отсутствие адекватного прироста маточно-плацентарного кровообращения уже с ранних сроков беременности, достоверно более выраженную у пациенток I группы по

сравнению со II ( $p_{I-II} < 0,05$ ). Высокая частота плацентарной недостаточности после ВРТ связана с возрастом пациенток более 30 лет, длительным сроком бесплодия, различными генитальными и экстрагенитальными заболеваниями, которые становятся благоприятным фоном для развития системных нарушений, ухудшающих тканевой метаболизм и кровообращение в межворсинчатом пространстве. На это указывают Аксененко В.А. и соавт. [24]; Кей Э. [51]; Краснопольская К.В. [65]; Краснопольский В.И. и соавт. [64].

Хроническая гипоксия плода диагностировалась лишь у пациенток I (39,6%:  $p_{I-K} < 0,001$ ) и II групп (24,0%:  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). В контроле хронической гипоксии плода не было. Задержка роста плода также имела место лишь у пациенток I и II групп ( $p_{I-K} < 0,01$ ;  $p_{II-K} < 0,02$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ).

Истмико-цервикальная недостаточность диагностировалась у 26,41% пациенток I группы, и у 6,0% женщин II группы, имея основой гормональную этиологию. В контрольной группе истмико-цервикальная недостаточность не встречалась ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ; ОР<sub>I-II</sub> 4,403, 95% ДИ 1,345-14,41). Наши данные согласуются с данными Александровой Н.А. [5], в работе которой сообщается о наличии истмико-цервикальной недостаточности у 27,7-28,2% женщин после ВРТ.

У 24,5% пациенток I группы беременность осложнилась преэклампсией средней степени тяжести, во II группе – у 20,0% женщин, в контрольной группе преэклампсии не было ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Эти данные согласуются с исследованиями других авторов, которые констатируют возникновение преэклампсии у 18,3-27,9% женщин после ВРТ [5, 158].

Таким образом, женщины с диагнозом «синдром поликистозных яичников» имеют высокий риск возникновения угрожающего раннего прерывания беременности (ОР 9,175, 95% ДИ от 2,384 до 35,31), при этом ОР в 2 раза выше у пациенток с беременностью, наступившей после стимуляции овуляции хлортианизена кломифена цитратом по сравнению с пациентками после ЭКО и в 12,17 раза по сравнению с контрольной группой (ОР<sub>I-II</sub> 2,028, 95% ДИ 1,41-2,917; ОР<sub>I-K</sub> 12,17, 95% ДИ 3,17-46,72; ОР<sub>II-K</sub> 6,0, 95% ДИ 1,508-23,88; ОР<sub>I,II-K</sub> 9,175, 95%

ДИ 2,384-35,31). Угрожающий поздний выкидыш в 4,34 раза чаще возникал у пациенток I группы по сравнению со II ( $OR_{I-II}$  4,34 95% ДИ 1,788-10,53), то же касается истмико – цервикальной недостаточности ( $OR_{I-II}$  4,403, 95% ДИ 1,345-14,41). Относительный риск угрожающих преждевременных родов в I группе по сравнению с контролем выше в 7,358 раза, 95% доверительный интервал от 1,876 до 28,86; во II группе – в 4,8 раза, 95% доверительный интервал от 1,185 до 19,44. Относительный риск угрожающих преждевременных родов у пациенток со СПКЯ в 6,117 раза выше (95% доверительный интервал от 1,572 до 23,81) по сравнению с женщинами без СПКЯ. Угроза преждевременных родов имеет мультифакторный характер.

Синдром поликистозных яичников оказывает негативное влияние на течение беременностей, повышая риск анемии ( $OR_{I-к}$  2,83, 95% ДИ 1,067-7,508;  $OR_{I,II-к}$  2,621, 95% ДИ 1,014-6,775), что, очевидно, связано со сниженной выработкой плацентарных гормонов и нарушением функционирования фетоплацентарного комплекса [156]. Гестационный сахарный диабет достоверно чаще встречается у пациенток с СПКЯ по сравнению с группой контроля ( $p_{I,II-к} < 0,02$ ). Это связывают со значительной выработкой плацентой стероидных гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона), а также повышением образования кортизола при одновременном изменении метаболизма и тканевого эффекта инсулина, ускоренного разрушения инсулина почками и активизации инсулиназы плацентой, вызывая состояние физиологической инсулинорезистентности. Нарушение толерантности к глюкозе различной степени тяжести может быть связано с применением  $\beta$ -адреномиметиков. Широкую распространенность гестационного сахарного диабета при беременности, наступившей в результате ЭКО, некоторые исследователи наряду с традиционными факторами риска (возраст, ожирение, отягощенная по диабету наследственность, синдром поликистозных яичников), рассматривают как результат применения препаратов эстрогенов и гонадотропного рилизинг-гормона трипторелина [63]. Хроническая плацентарная недостаточность ( $p_{I,II-к} < 0,001$ ), хроническая гипоксия плода ( $p_{I,II-к} < 0,001$ ), задержка роста плода ( $p_{I,II-к} < 0,001$ )

достоверно чаще встречались у женщин с СПКЯ и имели этиологические причины: эндокринный фактор (СПКЯ), вызывающий нарушение плацентации, ангиогенеза и васкуляризации, нарушение дифференцировки ворсин хориона, что приводило к формированию первичной плацентарной недостаточности; разнообразные экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности, нарушавшие маточно-плацентарное кровообращение и формировавшие вторичную плацентарную недостаточность. Наше мнение согласуется с данными других авторов [88].

Оперативное родоразрешение в I группе проведено у 50 (94,33%) пациенток, во II группе – у 50 (100,0%) ( $p_{I-II} < 0,02$ ).

Показаниями к плановому оперативному родоразрешению в I группе (73,58%) являлись:

- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (длительное эндокринное бесплодие в сочетании с другими гинекологическими и/или экстрагенитальными заболеваниями, потенциально оказывающими негативное влияние на течение беременности и родов) у первородящих старшего возраста (30 женщин -56,6% из 53);

- страдание плода при хронической плацентарной недостаточности в сочетании с ЗРП – у 8 (15,09%) из 53;

- тазовое предлежание плода – у 1 (1,89%) из 53.

Экстренное кесарево сечение в I группе (20,75%) проводилось по поводу слабости родовой деятельности (1,89%), дискоординации родовой деятельности (3,77%), острой интранатальной гипоксии плода (3,77%), клинически узкого таза (5,66%), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (3,77%), дородового излития околоплодных вод (1,89%).

Во II группе операциями кесарева сечения закончились беременности у всех 50 женщин (100,0%). При этом плановые операции проведены у 37 пациенток (74,0%). Экстренные операции имели место у 13 рожениц (26,0%) ( $p_{I-II} < 0,02$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ). Показания к операции были аналогичны таковым в I группе пациенток.

Из обследованных контрольной группы в экстренном порядке были прооперированы 4 женщины (13,3%). 3 из них (10,0%) – по поводу родового излития околоплодных вод и отсутствия эффекта от родовозбуждения, и 1 (3,33%) – по поводу острой интранатальной гипоксии плода.

Итак, оперативное родоразрешение в I группе проведено у 50 (94,33%) пациенток, во II группе – у 50 (100,0%), что было достоверно чаще, чем в группе контроля и свидетельствовало о крайне высоком риске момента родоразрешения ( $p_{I-II} < 0,02$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ;  $p_{I,II-K} < 0,001$ ;  $OR_{I-K}$  8,951, 95% ДИ 3,058-26,2;  $OR_{I,II-K}$  9,295, 95% ДИ 3,182-27,15), что согласуется с мнением Л.У. Долгиевой [36].

9 преждевременно родивших женщин I группы были родоразрешены операцией кесарево сечение. Экстренное хирургическое вмешательство выполнялось у семи женщин в связи с родовым излитием околоплодных вод, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и «незрелыми» родовыми путями, у двоих – по поводу хронической плацентарной недостаточности II степени и внутриутробной гипоксии плодов.

В послеродовом периоде гнойно-септические осложнения (послеродовый эндомиометрит) в I группе отмечались у 5 (9,43%) женщин, во II группе у 2 (4,0%). В группе контроля указанных осложнений не было ( $p_{I-K} < 0,05$ ;  $p_{I,II-K} < 0,02$ ).

Таким образом, анамнез, клиническое течение беременности и родов у женщин с СПКЯ и бесплодием, леченным разными методами ВРТ, отличались от течения беременности и родов женщин контрольной группы.

Медико-биологическими факторами риска развития СПКЯ и бесплодия являлись: низкая масса тела матерей при рождении ( $p_{I,II-K} < 0,001$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,94, 95% ДИ 1,508-2,497); детские инфекции в анамнезе (скарлатина, ветряная оспа, эпидемический паротит). Ситуация была более выраженной во II группе ( $OR_{I,II-K}$  1,776, 95% ДИ 1,013-2,149;  $OR_{II-K}$  1,56, 95% ДИ 1,059-2,297). Другими медико-биологическими факторами риска развития СПКЯ являлись: хроническая артериальная гипертензия ( $p_{I,II-K} < 0,01$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,299, 95% ДИ 1,127-1,497); нарушение жирового обмена ( $p_{I,II-K} < 0,01$ ,  $OR_{I,II-K}$  1,299, 95% ДИ 1,127-1,497),

воспалительные заболевания гениталий ( $OR_{II-K}$  3,2, 95% ДИ 1,016-10,08;  $OR_{I,II-K}$  3,875, 95% ДИ 1,094-13,729).

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

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 35 до 41 недели.

44 новорожденных I группы были доношенными, 9-недоношенными. Во II группе своевременно родились 47 детей, преждевременно – 3. В контрольной группе 100,0 % детей были доношенными (30 человек).

Средняя масса доношенных новорожденных I группы составляла  $2594,0 \pm 69,1$ ; II –  $3061,5 \pm 75,9$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ); контрольной –  $3566,0 \pm 58,0$  г ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ).

Недоношенные дети с массой тела 2001-2499 г чаще рождались в I группе (9 человек) по сравнению со II (3 человека), в группе контроля детей с такой массой не было. Количество больных детей в раннем неонатальном периоде преобладало у женщин I группы как по сравнению со II группой, так и по сравнению с группой контроля ( $p_{I-II} < 0,02$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). Относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде был у детей I группы в 1,607 раз выше, чем у детей II группы ( $OR_{I-II}$  1,607, 95% ДИ 1,219-2,1119) и в 26,04 раза выше, чем у детей группы контроля ( $OR_{I-K}$  26,04, 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 21,26 раза ( $OR_{I,II-K}$  21,26, 95% ДИ 3,083-146,6).

Асфиксию при рождении перенесли только недоношенные дети пациенток I группы (5,66%). Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза как самые ранние признаки перенесенной антенатальной гипоксии диагностированы у 15,09% детей I и у 16,0% детей 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 имела место в 16,98% случаев у детей, родившихся от женщин I группы ( $p_{I-K} < 0,05$ ), и у 12,0% детей II группы. Достоверно чаще у детей I и II групп по сравнению с

контролем диагностировались кардиопатии (6,8%;  $p_{I,II-K} < 0,02$ ), морфофункциональная незрелость (8,74%;  $p_{I,II-K} < 0,01$ ), внутриутробные инфекции: малые формы – катаральный омфалит, конъюнктивит, врожденный везикулез (5,82%;  $p_{I,II-K} < 0,02$ ), геморрагический синдром (4,85%;  $p_{I,II-K} < 0,05$ ).

По данным ряда авторов [12,89], наблюдавших постнатальное развитие детей, рожденных в результате применения ВРТ, имели место: высокая частота асфиксии, перинатальное поражение центральной нервной системы, малые аномалии развития. В ряде случаев гипоксически-ишемические энцефалопатии формировали органические повреждения мозга. В популяционном кагортном исследовании, опубликованном в октябре 2011 года [251] оценивались перинатальные исходы у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Отмечалось, что в структуре заболеваемости детей в течение первых 3 лет жизни болезни органов дыхания встречались в 90,6% случаев, болезни органов пищеварения – в 51,0%, болезни крови – в 35,0%.

Итак, наличие неблагоприятных антенатальных (отягощенный акушерско-гинекологический, эндокринологический и соматический анамнез, высокая частота осложненного течения беременности), интранатальных, постнатальных факторов являлись этиологическими моментами патологического состояния здоровья родившихся детей, приводили к снижению реактивности организма новорожденных. Все это требовало тщательной оценки плода и новорожденного, индивидуального подбора профилактических и лечебных мероприятий в каждом отдельном случае.

Приоритетной задачей акушерства является безопасное материнство и «здоровый старт жизни» будущих поколений. В связи с этим нами были изучены клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования женщин по триместрам беременности.

Наиболее уязвимыми этапами развития беременности являются nidация плодного яйца, имплантация и плацентация [103, 104, 123, 124, 125].

Данные, полученные нами при ультразвуковом исследовании, свидетельствовали о патологическом течении I триместра беременности у

обследуемых женщин, а именно, имело место: уменьшение амниотической полости (ранее маловодие) у 26 (60,46%) 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 (11,63%) женщин первой и 2 (10,0%) второй группы выявлена неоднородность хориона и наличие гипозхогенных зон различной величины, что расценивалось нами как проявления воспаления – хорионита; уменьшение толщины хориона зарегистрировано у 6 (13,95%) женщин первой и 2 (10,0%) – второй групп.

Одним из крайне важных маркеров адекватного развития плода и его нормального функционального состояния являются особенности его сердечной деятельности [96].

По результатам ультразвукового исследования беременных с угрозой прерывания беременности в I триместре тахикардия имела место в 20 (46,51%) 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.

На фоне терапии при повторном УЗИ эхографические патологические маркеры не диагностировались. Беременность пролонгировала у всех пациенток.

Итак, жизнедеятельность эмбриона и состояние эмбриональных структур, а именно: амниотической полости, хориона в I триместре беременности при угрозе прерывания у женщин с СПКЯ отличались от аналогичных параметров физиологически протекавшей беременности и имели более выраженное патологическое течение у пациенток I группы.

Индекс резистентности в маточных артериях в сроке 7-12 недель гестации, по данным цветного доплеровского картирования трансвагинальным доступом, прогрессивно снижался во всех группах обследованных. Однако, более высоким он был у пациенток I группы (7 недель: ИР –  $0,78 \pm 0,02$ ; ПИ –  $1,8 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); 10 недель: ИР –  $0,76 \pm 0,02$ ; ПИ –  $1,63 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,02$ ); 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 (7 недель: ИР –  $0,74 \pm 0,02$ ; ПИ –  $1,61 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ); 10 недель: ИР –  $0,72 \pm 0,02$ ; ПИ –  $1,51 \pm 0,02$ ; 12 недель: ИР –  $0,67 \pm 0,02$ ; ПИ –  $1,15 \pm 0,01$  ( $p_{II-K} < 0,001$ )) и контрольной (7 недель: ИР –  $0,72 \pm 0,05$ ; ПИ –  $1,52 \pm 0,02$ ; 10 недель:

ИР –  $0,70 \pm 0,02$ ; ПИ –  $1,43 \pm 0,06$ ; 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%. Асимметрия кровотока сохранялась в течение всего I триместра беременности, достоверно отличалась от группы контроля (I группа: 7 недель ПИ пр. –  $1,26 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,8 \pm 0,02$  ( $p_{I-K} < 0,001$ ); II группа: 7-8 недель ПИ пр. –  $1,16 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,36 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); I группа: 10 недель ПИ пр. –  $1,13 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,6 \pm 0,02$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); II группа: 10 недель ПИ пр. –  $1,07 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,20 \pm 0,02$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); I группа: 12 недель ПИ пр. –  $1,05 \pm 0,01$  ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,51 \pm 0,02$  ( $p_{I-K} < 0,001$ ); II группа: 12 недель ПИ пр. –  $1,0 \pm 0,001$  ( $p_{II-K} < 0,001$ ); ПИ лев. –  $1,1 \pm 0,005$  ( $p_{II-K} < 0,001$ )).

Уменьшение периферического сосудистого сопротивления на протяжении I триместра гестации отражает процесс преобразования эндометриальных сегментов спиральных артерий в ходе первой волны инвазии цитотрофобласта в миометрий. Так как действие повреждающего агента именно на этих сроках может нарушить формирование полноценной плаценты и способствует в дальнейшем плацентарной недостаточности, исследование маточно-плацентарного кровотока на ранних сроках гестации крайне необходимо.

Данные литературы об уровне ТБГ и ПАМГ-1 при физиологической беременности свидетельствуют о постепенном нарастании указанных белков, совпадающем с первой и второй волнами инвазии трофобласта, с последующим снижением до уровня, свойственного небеременным женщинам [105]. Максимальное содержание ТБГ в сыворотке крови отмечается в 34, 36, 37-38, и 40 недель. Особенно быстрый темп прироста белка наблюдается до 31 недели, затем

он замедляется. Перед родами концентрация ТБГ в сыворотке материнской крови снижается [92].

При угрозе невынашивания секреция ТБГ в I триместре беременности в 4 раза ниже, чем в норме и не имеет тенденции к нарастанию во II и III триместрах. ПАМГ-1 в высокой концентрации по сравнению с нормой используется для диагностики первично формирующейся плацентарной недостаточности, а также перинатальной патологии вплоть до антенатальной гибели плода [110].

Исследования ТБГ и ПАМГ-1 в крови беременных женщин с СПКЯ показали, что при угрозе невынашивания ранних сроков 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  $12500,0 \pm 100$  нг/мл в I группе,  $8200,0 \pm 400$  нг/мл во II группе,  $6200,0 \pm 100$  нг/мл в группе контроля:  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ; в 10-12 недель –  $7000,0 \pm 400$  нг/мл в I группе,  $5000,0 \pm 500$  нг/мл – во II,  $13700 \pm 300$  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  $97,0 \pm 30,0$  нг/мл в I группе,  $100,0 \pm 45,0$  нг/мл – во II,  $450,0 \pm 10,0$  нг/мл – в группе контроля ( $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,01$ ); в 10-12 недель –  $250,0 \pm 30,0$  нг/мл в I группе,  $120,0 \pm 30,0$  нг/мл – во II,  $800,0 \pm 70,0$  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, свидетельствовали о 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. Данные изучения уровня ТБГ Л.В. Посисеевой и соавторов, 2006 год [92] отличаются от наших: при невынашивании беременности ранних сроков авторы наблюдали уменьшения содержания ТБГ в материнской крови. 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.

При физиологически протекающей беременности основная роль в регуляторных процессах, обеспечивающих её нормальное развитие, принадлежит хориону и трофобласту, которые через продукцию ХГ определяют уровень синтеза стероидов желтым телом и запускают нейрогуморальный механизм адаптационных реакций организма матери и развивающейся беременности [81].

Динамика среднего уровня  $\beta$ -ХГ у пациенток I группы достоверно превышала таковую при физиологической беременности ( $p_{I-к} < 0,001$ ), тогда, как у женщин II группы показатели среднего уровня  $\beta$ -ХГ не отличались от группы контроля.

Можно предположить, что гиперфункция яичников, вызванная индуктором овуляции, приводит к нарушению синтеза стероидов желтым телом, свидетельствуя о страдании трофобласта и хориона при индуцированной кломифеном цитратом беременности, а также формируя первичную плацентарную недостаточность.

В настоящее время нет окончательного мнения об уровне содержания PAPP-A и  $\beta$ -ХГ 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 [97, 203, 224, 227, 248, 264].

По нашим данным, при беременности после стимуляции кломифена цитратом и после ЭКО значения МоМ PAPP-A были статистически ниже, чем при самопроизвольной беременности. Данная тенденция более выражена в I группе (в 10-12 недель: I группа – 0,55 и II группа – 0,61 против 0,76 в группе контроля,  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ; в 13-14 недель: I группа – 0,61 и II группа – 0,69 против 0,96 в группе контроля,  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ). Указанное отражает 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 ( $p_{I-к} < 0,001$ ;  $p_{II-к} < 0,001$ ). При

этом у женщин I группы по сравнению со II показатели указанного белка отличались более значительным снижением ( $p_{I-II} < 0,001$ ). Особого внимания, на наш взгляд, заслуживало то обстоятельство, что в первой группе низкий уровень гликоделина в сроке 6-7 недель беременности был диагностирован при клинических проявлениях угрожающего прерывания беременности, тогда как во второй группе клиники угрозы не было. Угрожающее прерывание беременности во второй группе начиналось в 8-9 недель. 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 ( $p_{I-II} < 0,001$ ). Таким образом, низкое содержание гликоделина у женщин со СПКЯ при беременности после ВРТ в I триместре показало, что при эндокринном факторе бесплодия, связанным со СПКЯ, белок децидуальной ткани плаценты – гликоделин – снижен в сыворотке крови как при наличии клинических признаков угрозы выкидыша, так и без таковых. Снижение уровня гликоделина в I триместре беременности дает возможность прогнозировать клинику угрозы прерывания беременности за 2-3 недели до её манифестации. Следует отметить, что показатели гликоделина были ниже в группе женщин со СПКЯ, беременность у которых наступила после стимуляции хлортрианизена кломифена цитратом, а не после ЭКО.

При определении уровня АФП в крови беременных обнаружено, что у женщин первой и второй групп во II 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, отражают то, что проникновение эмбрионального белка в кровотоки матери значительно выше у женщин, с угрозой прерывания беременности, за счет формирования дисфункции плаценты.

Для изучения гормональной функции плаценты у наблюдаемых женщин в динамике беременности определяли уровень плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона.

Физиологическое развитие беременности сопровождалось увеличением содержания в крови ПЛ. При развитии плацентарной недостаточности в I триместре уровень плацентарного лактогена значительно снижается. Особенно это бывает выражено накануне гибели эмбриона и за 1-3 дня до самопроизвольного выкидыша. В более поздние сроки беременности снижению концентрации плацентарного лактогена выявляется при плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода [143].

В наших исследованиях у пациенток I и II групп также имело место увеличение содержания этого гормона с ростом беременности, однако концентрация его была достоверно ниже у беременных I группы по сравнению со II в 14 и 33-34 недели беременности (14 недель:  $p_{I-II} < 0,001$ ; 33-34 недели:  $p_{I-II} < 0,001$ ) и с группой контроля в эти же сроки (14 недель:  $p_{I-K} < 0,001$ ; 33-34 недели:  $p_{I-K} < 0,001$ ; 14 недель:  $p_{II-K} < 0,001$ ; 33-34 недели:  $p_{II-K} < 0,001$ ).

Полученные данные позволяют считать, что плацентарный лактоген может быть использован для диагностики и коррекции плацентарной недостаточности у женщин с беременностью, наступившей вследствие ВРТ, на протяжении всего срока гестации.

В течение длительного времени определение уровня эстриола в крови матери было одним из наиболее часто используемых тестов для оценки состояния плода. При задержке развития роста плода уровень эстриола снижался в 2 раза. Во II триместре при плацентарной недостаточности, гипотрофии и гипоксии плода диагностировался низкий уровень эстриола [110].

Наши исследования свидетельствуют, что при физиологическом течении беременности имело место прогрессивное увеличение концентрации эстриола в крови. Такая же закономерность прослеживалась в I и II группах пациенток. Однако продукция эстриола достоверно снижена у пациенток I группы в 26-28 недель по сравнению с показателями эстриола у пациенток II и контрольной групп ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ). Такая же закономерность имела место в 33-34 недели беременности ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ). У женщин II группы во II и III триместрах беременности эстриол был достоверно ниже по сравнению с

показателями женщин контрольной группы (26-28 недель:  $p_{II-K} < 0,001$ ; 33-34 недели:  $p_{II-K} < 0,05$ ).

Рядом исследователей показано, что во второй половине беременности состояние плаценты характеризуется уровнем прогестерона в крови. При плацентарной недостаточности уровень прогестерона существенно снижается [143].

В наших исследованиях физиологическое развитие беременности сопровождалось повышением концентрации прогестерона в крови. Гипосекреция прогестерона имела место у женщин I группы в 14 недель беременности по сравнению со II и контрольной группами ( $p_{I-II} < 0,05$ ;  $p_{I-K} < 0,01$ ). В сроке 33-34 недели беременности концентрация прогестерона была также ниже у женщин I группы по сравнению со II и контрольной ( $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,05$ ). Во II группе показатели прогестерона не отличались от таковых в группе контроля на протяжении всего срока беременности, свидетельствуя о более благоприятном течении гестации у этих пациенток по сравнению с беременными I группы.

Одновременное определение сниженных уровней плацентарного лактогена, эстриола и прогестерона рассматривалось нами как информативный показатель хронической плацентарной недостаточности у пациенток со СПКЯ.

Таким образом, 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.

Значительная роль оксидантного стресса в акушерской патологии, а именно в формировании патологии плаценты принадлежит нарушению свободнорадикальных процессов [110].

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 первой группы против 130 мВ ([115;150]) пациенток второй группы и

контрольной: 108 ([105;126]) ( $p_{I-II} < 0,01$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). У женщин первой 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 второй 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 и светосуммы свечения в первой и второй группах (величины интенсивности быстрой вспышки –  $p_{I-II} < 0,01$ ; светосумма свечения –  $p_{I-II} < 0,001$ ). Это свидетельствовало о высокой концентрации свободных радикалов – первичных продуктов ПОЛ и активных форм кислорода, инициирующих процесс перекисидации липидов и развитие окислительного стресса в организме беременных первой и второй групп. При этом патологический процесс большую выраженность имел у беременных первой группы.

Что касается антиоксидантной активности по результатам исследований тангенса угла наклона ( $tg\alpha$ ) кривой, установлено повышение её на 22,3% по сравнению с контролем у пациенток первой группы ( $p_{I-K} < 0,001$ ) и на 11,72% у беременных второй группы ( $p_{II-K} < 0,01$ ). По данным тангенса угла наклона кривой антиоксидантная активность была выше у пациенток I группы ( $p_{I-II} < 0,001$ ). 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 и может служить патогенетическим обоснованием лечения хронической плацентарной недостаточности антиоксидантами.

Результаты эхографических исследований в III триместре беременности выявили отставание данных ультразвуковой фетометрии от разработанных нормативных значений у 9 (16,98%) беременных I группы. Первая степень задержки роста плода (ЗРП) имела место у 6 (11,32%) пациенток, вторая – у 3 (5,66%), форма задержки внутриутробного роста была во всех случаях

асимметричной ( $p_{I-K} < 0,02$ ). Во второй группе ЗРП первой степени асимметричной формы обнаружен у 6 (12,0%) пациенток ( $p_{II-K} < 0,02$ ).

Известно, что наиболее благоприятным является расположение плаценты по правой боковой стенке матки с переходом её на заднюю стенку, ибо маточное кровоснабжение в этих участках матки наиболее интенсивно.

Донное расположение плаценты, нахождение плаценты на передней и задней стенках матки, низкая плацентация имели место у 10 (18,87%) пациенток I группы, 13 (26,0%) – второй ( $p_{II-K} < 0,02$ ), тогда как в группе контроля – лишь у 2 (6,67%) беременных.

Переход компенсированной плацентарной недостаточности в декомпенсированную зависит от дефицита массы плаценты [152].

Уменьшение или диффузное утолщение плаценты диагностировано лишь у женщин с индуцированной беременностью: 22,64% случая в I группе ( $p_{I-K} < 0,001$ ) и 16,0% – во II ( $p_{II-K} < 0,01$ ).

Нарушение созревания плаценты проявляется в раннем или запоздалом изменении её структуры, несоответствующем сроку беременности. Из 53 пациенток I группы опережение степени зрелости плаценты по гестационному сроку имело место у 8 (15,09 %) женщин ( $p_{I-K} < 0,01$ ), во второй группе – у 6 (12,0 %) из 50 ( $p_{II-K} < 0,02$ ). В контрольной группе женщин преждевременного созревания плаценты не было.

Систолю-диастолическое отношение 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:  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{I-II} < 0,05$ ). Оценка параметров кровотока маточных артерий в I и II группах показала достоверное отличие значений СДО в 33-36 недель беременности (33-36 недель:  $p_{I-II} < 0,05$ ), подчеркивая более неблагоприятное состояние кровотока в этих сосудах у пациенток I группы. Повышение систоло-диастолического отношения свидетельствовало о нарушении маточно-плацентарного кровотока IA степени и использовалось нами в качестве критерия для назначения лечебных мероприятий.

Тенденция к повышению сосудистой резистентности в артерии пуповины плода у женщин I и II групп проявлялось со сроков 22-27 недель и была более выраженной у беременных I группы (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 – I Б степени.

Таким образом, комплексная доплеровская оценка кровотока в маточных артериях и артерии пуповины может рассматриваться как объективный показатель выраженности плацентарной недостаточности во II и III триместрах беременности.

С целью оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы плода проведено кардиотокографическое исследование у 55 беременных.

Достоверных различий в базальной частоте сердечной деятельности плода (БЧСС) у женщин сравниваемых групп выявлено не было и в целом ее можно характеризовать как нормокардию (I группа –  $147,08 \pm 30,06$  уд/мин; II группа –  $142,05 \pm 32,52$  уд/мин; контрольная –  $140,52 \pm 36,62$  уд/мин). Однако, при индивидуальном анализе умеренная тахикардия была обнаружена у 5 (25,0%) плодов женщин первой группы и у 3 (15,0%) – второй, тогда как в контрольной группе тахикардии не было. Умеренная брадикардия встречалась в 5,0% случаев, как в первой, так и во второй группах. Случаев выраженной тахикардии и брадикардии не было.

Нормальная амплитуда осцилляций (АО) – 10-30 уд/мин. – преобладала в контрольной группе. Высокая (больше 30 уд/мин) и низкая (до 10 уд/мин) АО встречалась в I и II группах женщин с равной частотой (высокая – 30,0%, низкая – 25,0%), свидетельствуя состояние умеренной и выраженной гипоксии. Акцелерации и децелерации на кардиотокограммах исследуемых женщин имели в основном спорадический характер. Типичные спорадические акцелерации чаще встречались в группе контроля (80,0%), чем в первой (50,0%) и второй (40,0%) группах. Поздние децелерации были обнаружены только у 1 плода женщины первой группы и составили 5,0%. Патогенетические механизмы возникновения

поздних децелераций состоят в наличии плацентарной недостаточности, снижении маточно-плацентарного кровотока, нарушении кровообращения в межворсинчатом пространстве, редукции газообмена, гипоксии плода, подавлении функциональной активности миокарда, активации парасимпатических влияний [2].

Таким образом, исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы плодов показало, что патологическая вариабельность и изменчивость ЧСС, поздние децелерации 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. Компенсаторные возможности плодов (STV) во всех случаях были сохранены.

Синдром поликистозных яичников с клинической точки зрения сопровождаясь гиперандрогенией (наличие акне, гирсутизма, жирной себореи, вирилизации наружных половых органов, абдоминального ожирения), изменяющей свертывающую систему крови, запускающей продукцию активатора пламиногена 1 типа, подавляющей фибринолиз [136] заставляет пристальное внимание обратить на систему гемостаза у пациенток с СПКЯ.

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 [17, 23, 75, 76, 243, 257]. Ряд авторов [101] полагают, что основным фактором бесплодия у женщин с СПКЯ являются клинически не диагностированные скрытые тромбофилии, которые приводят к ранним преэмбриональным потерям.

Тромбофилические нарушения гемостаза приводят к развитию таких акушерских осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гипотрофия плода [86, 157].

Мы проследили динамику основных гемостазиологических параметров, а также систему гемостаза у наблюдаемых нами беременных.

Показатели системы гемостаза исследовались нами по сосудисто-тромбоцитарному и коагуляционному параметрам.

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

Склонность к снижению среднего содержания тромбоцитов в сыворотке крови у пациенток со СПКЯ, начиная с I триместра беременности прогрессивно увеличивалась по мере развития гестации (I триместр: I группа –  $209,0 \pm 2,85 \times 10^9/\text{л}$ ; II группа –  $230,0 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$ ; контрольная –  $250,0 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p_{\text{I-II}} < 0,001$ ;  $p_{\text{I-к}} < 0,001$ ;  $p_{\text{II-к}} < 0,001$ . II триместр: I группа –  $194,5 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$ ; II группа –  $215,2 \pm 1,8 \times 10^9/\text{л}$ ; контрольная –  $250,0 \pm 2,6 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p_{\text{I-II}} < 0,001$ ;  $p_{\text{I-к}} < 0,001$ ;  $p_{\text{II-к}} < 0,001$ . III триместр: I группа –  $187,0 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$ ; II группа –  $202,0 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$ ; контрольная –  $248,01 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p_{\text{I-II}} < 0,001$ ;  $p_{\text{I-к}} < 0,001$ ;  $p_{\text{II-к}} < 0,001$ ). Процесс был более выражена у пациенток I группы по сравнению со II, что свидетельствовало о повышенном потреблении кровяных пластинок у этих женщин (I триместре:  $p_{\text{I-II}} < 0,001$ ; II триместр:  $p_{\text{I-II}} < 0,001$ ; III триместр:  $p_{\text{I-II}} < 0,001$ ).

Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристомицином, 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 ристомицином 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.

Таким образом, нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза были выражены у всех женщин со СПКЯ на протяжении всего срока гестации, при этом большая степень проявления имела место у пациенток I группы.

Оценка состояния эндотелия у беременных женщин проводилась с помощью маркера эндотелиальной дисфункции – фактора Виллебранда. В первом триместре беременности уровень фактора Виллебранда у женщин I и II групп достоверно отличался от этого показателя в группе контроля (I триместр: в I группе –  $150,0 \pm 1,0\%$ ; во II группе –  $130,0 \pm 1,0\%$ ; в группе контроля –  $80,0 \pm 1,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). Во втором и третьем триместрах закономерность изменения фактора Виллебранда оставалась прежней (II триместр: в I группе –  $153,0 \pm 0,5\%$ ; во II группе –  $138,0 \pm 0,7\%$ ; в группе контроля –  $84,0 \pm 3,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ; III триместр: в I группе –  $156,5 \pm 1,0\%$ ; во II группе –  $140,0 \pm 1,0\%$ ; в группе контроля –  $65,0 \pm 1,0\%$ ;  $p_{I-II} < 0,001$ ;  $p_{I-K} < 0,001$ ;  $p_{II-K} < 0,001$ ). Такие показатели говорили о выраженности эндотелиальной дисфункции у женщин со СПКЯ на протяжении всей беременности, при этом большие нарушения отмечались у пациенток I группы.

Повреждение эндотелиальных плацентарных сосудов ведет к прилипанию тромбоцитов к сосудистой стенке, к их повышенной агрегации, что приводит к развитию таких акушерских осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гипотрофия плода [86,157].

Изучение показателей коагуляционного звена гемостаза свидетельствовало о том, что у пациенток I и II групп в течение всей беременности происходило укорочение времени свертывания венозной крови, активированного времени рекальцификации, увеличивался протромбиновый индекс, возрастал уровень фибриногена. Это демонстрировало наличие гиперкоагуляционных сдвигов по внешнему и внутреннему путям свертывания, что при ускоренном тромбиновом времени указывало на развитие хронического синдрома внутрисосудистого свертывания и изменяло реологические свойства крови. Наблюдалась

субкомпенсация антикоагулянтной системы, активность антитромбина III заметно снижалась.

Проведенные исследования подтвердили значение функции системы гемостаза в вопросах клинического течения индуцированных беременностей, четко обозначив наличие хронического ДВС-синдрома на стадии коагулопатии потребления, а также необходимости терапевтической коррекции для улучшения исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Итак, можно сделать вывод, что 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 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 центральной нервной системы новорожденных, проведен расчет чувствительности и специфичности показателей гликоделина,  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина, ПАМГ-1, ТБГ в сыворотке крови матери в I триместре беременности. Уровень гликоделина для прогноза угрожающего позднего выкидыша составлял менее или был равен 400 мкг/мл в 6-7 недель беременности (AUC – 0,905, чувствительность метода – 90,0%, специфичность – 90,0%). Уровень гликоделина для прогноза угрожающего позднего выкидыша составлял менее или был равен 950 мкг/мл в 9-11 недель беременности (AUC – 0,915, чувствительность метода – 85,0%, специфичность – 90,0%). Уровень  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина для прогноза угрожающего позднего выкидыша был более 60 нг/мл в 7-8 недель беременности (AUC – 0,725, чувствительность метода – 70,0%, специфичность – 80,0%). Уровень ПАМГ-1 для прогноза угрожающего позднего выкидыша был менее или равен 300 нг/мл в 7-8 недель беременности (AUC – 0,665, чувствительность

метода – 80,0%, специфичность – 60,0%). Уровень ТБГ для прогноза угрожающего позднего выкидыша был более 8300 нг/мл в 7-8 недель беременности (AUC – 0,675, чувствительность метода – 65,0%, специфичность – 75,0%).

Уровень  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина для прогноза плацентарной недостаточности был более 62,0 нг/мл при сроке беременности 7-8 недель (AUC – 0,785, чувствительность метода – 80,0%, специфичность – 70,0%). Уровень  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина для прогноза плацентарной недостаточности был более 44,0 нг/мл при сроке беременности 10-12 недель (AUC – 0,925, чувствительность метода – 90,0%, специфичность – 90,0%).

Показатель гликоделин равный или менее 410,0 мкг/мл в 6-7 недель беременности, дает возможность прогнозировать перинатальную патологию ЦНС у новорожденных (AUC 0,836, чувствительность метода – 93,7%, специфичность – 75,0%). Показатель гликоделин равный или менее 980,0 мкг/мл в 9-10 недель беременности, дает возможность прогнозировать перинатальную патологию ЦНС у новорожденных (AUC 0,820, чувствительность метода – 75,0%, специфичность – 75,0%). Уровень ПАМГ-1, равный или менее 98,0 нг/мл в 7-8 недель беременности, позволяет прогнозировать перинатальную патологию ЦНС у новорожденных (AUC 0,800, чувствительность метода – 70,0%, специфичность – 80,0%). Уровень ПАМГ-1, равный или менее 250,0 нг/мл в 10-12 недель беременности, позволяет прогнозировать перинатальную патологию ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей, беременность у которых наступила вследствие индукции овуляции хлортрианизена кломифена цитратом (AUC 0,965, чувствительность метода – 90,0%, специфичность – 90,0%). Уровень ПАМГ-1, равный или менее 150,0 нг/мл в 10-12 недель беременности, позволяет прогнозировать перинатальную патологию ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей, беременность у которых наступила вследствие ЭКО (AUC 0,840, чувствительность метода – 90,0%, специфичность – 70,0%). Уровень ТБГ более 6300 нг/мл в 7-8 недель беременности, позволяет прогнозировать перинатальную

патологию ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей с СПКЯ (AUC 0,856, чувствительность метода – 90,0%, специфичность – 75,0%). Уровень ТБГ, равный и менее 7800 нг/мл в 10-12 недель беременности позволяет прогнозировать перинатальную патологию ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей с СПКЯ (AUC 0,750, чувствительность метода – 75,0%, специфичность – 80,0%).

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.

Полученные результаты дают основания сделать заключение, что определение уровней белков «зоны» беременности в I триместре целесообразно внести в перечень необходимых обследований у женщин с СПКЯ.

## 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 ристомидином, 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  $\beta$ -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  $\beta$ -ХГ в I триместре.

Прогностическими критериями угрожающего позднего выкидыша служат: содержание гликоделина 400 мкг/мл и менее в 6-7 недель беременности и 950 мкг/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  $\beta$ -ХГ – более 60 нг/мл в 7-8 недель беременности.

Для прогноза плацентарной недостаточности могут быть использованы показатели уровня  $\beta$ -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 мкг/мл и менее в 6-7 недель и 980 мкг/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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аганезова, Н.В. Лечебные эффекты гестагенного компонента современных КОК/Н.В. Аганезова // Лечебные аспекты современной гормональной контрацепции. Гинекологическая эндокринология. Научные материалы V Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».- М., 2012.- С. 12-15.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- 1080 с.
3. Александрова, Н.В. Акушерские осложнения при беременности высокого риска. Возможности прогнозирования/ Н.В. Александрова, А.Е. Донник // Вестник Российского университета дружбы народов.- 2012.- № 5.- С.104-109.
4. Александрова, Н.В. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики / Н.В. Александрова, О.Р. Баев, Т.Ю. Иванец // Акушерство и гинекология.- 2012.- № 4-2.- С.33-38.
5. Александрова, Н.В. Состояние системы мать-плацента-плод, течение и исходы беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01/ Александровна Наталья Владимировна.- М., 2013.- 44с.
6. Амирова, А.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А.А. Амирова, Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева // Проблемы репродукции.- 2010.- №1.- С. 68-74.
7. Андреева, Е.Н. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: Научно-практическое руководство / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, И.И. Дедов. 3-е изд., перераб. и доп.- М.: Издательский дом Видар.- М, 2016.- 64 с.

8. Анчокова, М.Х. Особенности течения беременности, родоразрешения и послеродового периода у женщин после ЭКО и ПЭ: автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.00.01 / Анчокова Мариет Хамедовна.- М., 2007.- 25 с.

9. Артымчук, Н.В. Опыт применения Yitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием / Н.В. Артымчук, Т.А. Устинова, В.В. Власова // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2011.- № 2.- С. 61-64.

10. Айламазян, Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая.- М.: МЕДпресс-информ, 2008.- 272 с.

11. Бабажанова, Ш.Д. Исходы при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести /Ш.Д. Бабажанова// Врач-аспирант. – 2009. - № 10 (37). – С. 910-914.

12. Барашнев, Ю.И. Качество здоровья и особенности постнатального развития детей, рожденных при применении вспомогательных репродуктивных технологий / Ю.И. Барашнев// Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005.- С. 492-506.

13. Батырханов, М.С. Роль фосфолипидного фактора активации тромбоцитов во вспомогательных репродуктивных технологиях / М.С. Батырханов // Проблемы репродукции. - 2007. - Т. 3, № 3.- С. 29-31.

14. Башмакова, Н.В. Современные вспомогательные репродуктивные технологии и программирование здоровья ребенка и взрослого человека / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян // Акушерство и гинекология.- 2015.- № 10. - С. 35-40.

15. Беляева, А.С. Экспресс-диагностика оксидативного стресса /А.С. Беляева, Н.К. Матвеева, В.Г. Сафронова // Российский иммунологический журнал. - 2012. - Т.6 (14), № 2 (1). - С. 27-28.

16. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / В.И. Кулаков, Т.А. Назаренко, Н.И. Волков и др.; под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко.- М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. - 784 с.

17. Богачева, Н.А. Роль показателей системы гемостаза и ангиогенных факторов в прогнозировании осложнений беременности после экстракорпорального оплодотворения / Н.А. Богачева//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2013. - Т. 12, № 6. - С. 30-35.

18. Бубнова, Н.И. Репродуктивные потери при декомпенсированной форме плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией / Н.И. Бубнова, В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 4. - С. 55-58.

19. Буранова, Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 6.- С. 9-16.

20. Вартамян, Э.В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.01 / Вартамян Эмма Врамовна.- М., 2011.- 35 с.

21. Велиева, Э.Э. Роль иммуногенетического обследования в программе экстракорпорального оплодотворения / Э.Э. Велиева, В.Ю. Смольникова, Л.Н. Кузьмичев // Рос. мед. журн. - 2009.- № 6.- С. 47-49.

22. Влияние особенностей психоэмоционального состояния на течение и исходы индуцированной беременности / С.М. Кульчимбаева, Н.М. Мамедалиева, В.Н. Локшин [и др.] // Проблемы репродукции.- 2006. - № 6. - С. 99-103.

23. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий/ А.А. Лузин, Е.Б. Рудакова, О.М. Бурова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. - 2009.- № 7.- С. 101-106.

24. Воспалительные заболевания половых органов и их влияние на репродукцию / В.А. Аксененко, М.В. Лайпанова, В.А. Лавриненко, Е.М. Кошель // Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2009.- Спец. выпуск.- С. 267-268.

25. Ву, А.Г.Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам: пер. с англ. В.В. Меньшикова. / А.Г.Б. Ву.- 4-е изд.- М.: Лабора, 2013.- 1280 с.

26. Габитова, Н.А. Изменения гемостазиологических показателей крови у беременных с фетоплацентарной недостаточностью при гиперандрогении / Н.А. Габитова, О.А. Федоренко, Л.А. Агаркова // Сборник материалов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М., 2009. - С. 408-409.
27. Газиева, И.А. Современный взгляд на проблему нарушения иммунологической регуляции плодово-материнских взаимодействий с ранних сроков беременности / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова // Уральский медицинский журнал. - 2010. - № 3 (68).- С. 5-15.
28. Генетические аспекты неразвивающейся беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий/ Т.А.Назаренко, Э.Р. Дуринян, Г.В. Байбарина [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2008. - № 3.- С. 15-18.
29. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А.А. Найдукова, Е.К. Каприна, А.Е. Донников, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. - 2016. - №3. - С.16-22.
30. Гинекологический анамнез женщин, поступивших для лечения в программе вспомогательных репродуктивных технологий / З.З. Токова, И.Е. Корнеева, Е.Н. Медведева [и др.] // Гинекология.- 2013. - Т. 15, № 5.- С. 56-58.
31. Григорян, О.Р. Место сенситайзера к инсулину (метформина гидрохлорид) в лечении синдрома хронической ановуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы) /О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции.- 2015.- № 3.- С. 51-55.
32. Гуриев, Т.Д. Синдром поликистозных яичников /Т.Д.Гуриев // Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности» XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство».- М., 2010.- С. 21-25.
33. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников / И.Е. Корнеева, Е.А. Калинина, Т.Т. Сароян и др. - М., 2013.- 27 с.

34. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности // Артериальная гипертензия. - 2008.- Т.14, № 1.- С. 7-21.

35. Долбина, А.Ю. Полиморфизм генетических маркеров, особенности течения беременности и исход родов после лечения женского бесплодия: дис. ... канд. мед.наук:14.00.01 / Долбина Арина Юрьевна.- Иркутск., 2007.- 150 с.

36. Долгиева, Л.У. Оптимизация родоразрешения беременных после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Долгиева Людмила Умарбековна.- М., 2010.- 22 с.

37. Дубровина, С.О. Синдром поликистозных яичников: стратегия обследования и лечения / С.О. Дубровина// Проблемы репродукции.- 2014.- Т. 20, № 6.- С.10-16.

38. Духин, А.О. Хронические воспалительные заболевания органов млого таза: контраверсии сегодняшнего дня / А.О. Духин, В.А. Любешкина, Е.В.Тараскина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина.- 2013.- № 5.- С. 201-209.

39. Журавлева, Ю.А. Особенности течения и оценка перинатальных исходов у беременных с синдромом поликистозных яичников в зависимости от методов лечения бесплодия / Ю.А. Журавлева, М.Ю. Зильбер // Уральский медицинский журнал. - 2010.- № 3.- С. 33-38.

40. Журавлева, Ю.А. Прогнозирование перинатальных исходов при синдроме поликистозных яичников в зависимости от метода восстановления фертильности: автореф. дис. ... канд. мед.наук:14.01.01 / Журавлева Юлия Александровна.- Волгоград., 2011.- 26 с.

41. Журавлева, Ю.А. Характеристика течения I триместра беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Ю.А. Журавлева, Н.Ю. Зильберг // Сборник тезисов к Всероссийскому конгрессу «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты».- М., 2010. - С. 108-109.

42. Иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин различных возрастных групп с бесплодием и гиперпластическими процессами в

эндометрии / Н.А. Арутюнян, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев [и др.] // Российский вестник акушера гинеколога.- 2015.- Т. 15, № 3.- С.15-19.

43. Интерпретация лабораторных анализов у женщин в различные возрастные периоды в клинической практике врача. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования / Ш.Б. Баранов, Е.А. Лялина, Н.П. Лапочкина и др.- Иваново, 2009. - 100 с.

44. Исследование антиоксидантного статуса у беременных с фетоплацентарной недостаточностью из групп риска по внутриутробному инфицированию плода /Н.Ю. Каткова, Н.А. Марьямова, В.В. Малышев, М.Г. Романцов //Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. Мечникова. – 2008.- № 4.- С. 70-72.

45. Иутинский, Э.М. Влияние озонотерапии, как компонента комплексного лечения фетоплацентарной недостаточности, на течение и исход беременности, развитие плода и ребенка на первом году жизни: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01 / Иутинский Эдуард Михайлович.- Пермь, 2009.-21 с.

46. Калинина, Е.А. Опыт применения «мягких» схем стимуляции суперовуляции у пациенток группы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников /Е.А. Калинина, М.В. Эбзеева, Л.Н. Кузьмичев// Акушерство и гинекология.- 2010.- № 6.- С. 60-64.

47. Калугина, А.С. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) /А.С. Калугина, К.Ю. Бобров // Проблемы репродукции.- 2015. - № 2.- С.31–35.

48. Кармызова, Т.С. Оптимизация этапа переноса эмбрионов в полость матки в программах экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01/ Кармызова Татьяна Савельевна.-М., 2008.- 24 с.

49. Каткова, Н.Ю. Ведение беременности и родов при плацентарной недостаточности инфекционного генеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Каткова Надежда Юрьевна.- М., 2011.- 51 с.

50. Каткова, Н.Ю. Течение и исход беременности после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (анализ данных по г.

Нижнему Новгороду за 1999 – 2003 гг.) / Н.Ю. Каткова, И.А. Черемушкина //Нижегородский медицинский журнал. - 2004. - № 1. - С.57-60.

51. Кей, Э. Экстракорпоральное оплодотворение: пер. с англ. / Э.Кей, Д. Брайн.- М.: МЕДпресс, 2008.- 304 с.

52. Кирсанов, А.Н. Роль индукторов апоптоза и TGFβ1 в развитии бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Кирсанов Алексей Николаевич. - Иваново, 2009.- 23 с.

53. Клементе, Х.М. Использование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты для прогнозирования и диагностики хронической фетоплацентарной недостаточности / Х.М. Клементе // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 6.- С. 6-9.

54. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / И.И. Баранов, Ю.Ю. Белова, Т.М. Варламова и др., под ред. В.И. Кулакова.- выпуск 2.- М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008.- 542 с.

55. Коколина, В.Ф. Состояние здоровья детей, рожденных матерями, лечившимися от бесплодия / В.Ф. Коколина, Т.И. Романцова, Е.Ю. Рашидова // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2007.- № 1.- С. 23-27.

56. Колода, Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Колода Юлия Алексеевна.- М., 2010.- 25 с.

57. Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников /Е.В. Шереметьева, Е.А. Карпова, Д.А. Деркач [и др.] // Лечащий врач.- 2010. - № 4.- С. 60-67.

58. Кораблина, Н.А. Клинико-диагностическое значение параметров кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии у беременных с гестозом легкой и средней степеней тяжести: дис. ... канд. мед. наук:14.01.01 / Кораблина Наталия Александровна. - Иваново., 2010.- 200 с.

59. Корнеева, И.Е. Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия / И.Е. Корнеева // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению/ Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- С.20-52.
60. Корсак, В.С. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2010 год / В.С. Корсак // Проблемы репродукции. - 2013. - Т.19, № 1.- С. 7-16.
61. Корсак, В.С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. / В.С. Корсак.- Спец. изд. мед. книг, 2015.- 240 с.
62. Кравченко, Е.Н Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты / Е.Н. Кравченко.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 240 с.
63. Краснопольский, В.И. Беременность и сахарный диабет / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин // Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- С. 507-522. - 1080 с.
64. Краснопольский, В.И. Место кесарева сечения при родоразрешении женщин с одноплодной беременностью после ЭКО / В.И. Краснопольский, Л.У. Долгиева // Журнал акушерства и женскихъ болезней. - 2010.- № 5.- С. 103-109.
65. Краснопольская, К.В. Новые подходы к восстановлению естественной фертильности при синдроме поликистозных яичников и их влияние на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения / К.В. Краснопольская// Акуш. и гин. – 2008.- № 2.- С.50-55.
66. Краснопольская, К.В. Эффективность применения селективных агонистов дофаминовых (D2) рецепторов для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников / К.В. Краснопольская, Т.А. Ашхаруа, Т.Н. Мананникова // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2011.- Т.11, № 4.-С. 67-73.
67. Кузнецова, И.В. Основные принципы диагностики и лечения синдрома гиперандрогении (обзор литературы)/ И.В. Кузнецова, П.А. Набиева // Гинекология.- 2013.- Т.15, № 4.- С. 23-27.

68. Кузнецова, И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека / И.В. Кузнецова // *Акушерство и гинекология*.- 2016. - № 3.- С.116-121.
69. Кузнецова, В.С. Состояние здоровья детей от матерей, лечившихся по поводу бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.09 / Кузнецова Виктория Сергеевна.- Воронеж, 2005.- 24 с.
70. Кулаков, В.И. Репродуктивное здоровье – проблемы и решение /В.И. Кулаков // *Материалы VIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*.- М., 2006.- С. 3-4.
71. Кулаков, В.И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных / В.И. Кулаков // *Акушерство и гинекология*.- 2006.- Приложение.- С.4-8 .
72. Кульчимбаева, С.М. Роль нарушений психоэмоционального состояния в дизадаптации системы мать-плацента-плод у беременных с бесплодием в анамнезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Кульчимбаева Сабира Муратовна. – Алматы., 2009. - 40 с.
73. Лизнева, Д.В. Современные тенденции диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (обзор международных рекомендаций) / Д.В. Лизнева, А.И. Сеницына, Д.М. Яранов // *Проблемы репродукции*.- 2014. - № 4.-С. 21-27.
74. Лукьянова, Д.М. Молекулярно-генетические аспекты формирования фенотипов синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков /Д.М. Лукьянова, Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова// *Репродуктивное здоровье детей и подростков*.- 2015.- № 5.- С.46-55.
75. Макацария, А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе.- М.: Триада-Х, 2008.- 512 с.
76. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия

профилактики тромбоэмболических осложнений. Руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина.- М.: МИА, 2007. – 1059 с.

77. Манухина, Е.И. Восстановление репродуктивного здоровья у пациенток с различными формами гиперандрогении: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.01/ Манухина Екатерина Игоревна.- М., 2012.- 50 с.

78. Мартазанова, Б.А. Замена триггеров овуляции как метод профилактики синдрома гиперстимуляции яичников / Б.А. Мартазанова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров // Акушерство и гинекология.- 2014.- № 5.- С.15-17.

79. Михайлова, О.И. Современные технологии в комплексном лечении плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Михайлова Ольга Игоревна.- М., 2013.- 25 с.

80. Морфологическая характеристика биоптатов яичка при бесплодии/ Е.А. Дубова, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова [и др.] // Архив патологии. - 2012.- Т. 74, № 6.- С.8-12.

81. Назаренко, Т.А. Особенности течения и ведения первого триместра индуцированной беременности /Т.А. Назаренко, Т.Н. Лысая, Н.В. Кочнева// Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / В.И. Кулаков, Т.А. Назаренко, Н.И. Волков и др.; под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко.- 2-е изд.- М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010.- 784 с.

82. Назаренко, Т.А. Современные методы индукции овуляции в лечении бесплодия / Т.А. Назаренко, Т.В. Лопатина, Э.Р. Дуринян.- М., 2011.- 82 с.

83. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко.- 5-е изд., доп. и перераб.- М.: МЕДпресс-информ, 2015.- 288 с.

84. Назаренко, Т.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях / Т.А. Назаренко.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.- 176 с.

85. Новицкая, Н.А. Течение беременности и перинатальные исходы после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.01 / Новицкая Наталья Александровна.- М., 2008.- 24 с.

86. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные

эффекты / Э.М. Джобава, И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева [и др.] // Гинекология.- 2012.- Т.14, № 5.- С. 55-58.

87. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации / Э.Е. Запорожец, М.П.Шувалова, Л.М. Цымлякова и др.- М.: ФГБУ «НЦАГ и П им. В.И.Кулакова» Минздрава России и ФГБУ «ЦНИ ИОИЗ» Минздрава России, 2013.- 200 с.

88. Панина, О.Б. Плацентарная недостаточность /О.Б. Панина // Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- С. 238-242.-1080 с.

89. Перфильева, Н.В. Особенности фетоплацентарного комплекса у женщин с одноплодной беременностью, наступившей после применения экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбрионов: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.01 / Перфильева Нана Васильевна.- М.,2005. - 23 с.

90. Подзолкова, Н.М. / Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода. - Фарматека.- 2016.- № 3.- С. 8-15.

91. Показатели ПОЛ у беременных с гестозом / А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова, Д.Х. Сарахова [и др.] // «Мать и дитя»: материалы II регионального форума .- Сочи., 2008.- С. 90-91.

92. Посисеева, Л.В. «Новые» плацентарные белки в оценке нормальной и нарушенной репродукции человека: дис.... доктора мед. наук / Посисеева Любовь валентиновна. – Иваново, 1991. – 331 с.

93. Посисеева, Л.В. Белки репродуктивной системы человека в акушерстве и гинекологии / Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, Ю.С. Татаринов.- Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2006.- С. 5-146. - 240 с.

94. Посисеева, Л.В. Гликоделин как возможный регулятор фертильной функции мужчины / Л.В. Посисеева, А.М. Герасимов// Проблемы репродукции.- 2008.-Т. 14, № 6.- С.63-66.

95. Посисеева, Л.В. Резервы профилактики репродуктивных потерь / Л.В. Посисеева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2015.- Т. 14, № 5.- С. 74-77.
96. Пренатальный период: физиология и патология / Г.М. Савельева, О.Б. Панина, М.А. Курцер [и др.] //Российский вестник акушера – гинеколога.- 2010.- № 2.- С. 61-65.
97. Пренатальный скрининг в 1-м триместре беременности, наступившей после использования вспомогательных репродуктивных технологий / Н.В. Александрова, О.А. Доронина, О.Р. Баев, Т.Ю. Иванец// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2012, Т. 11.- № 4.- С. 57-61.
98. Пристром, А.М. Оксидативный стресс и сердечно-сосудистые заболевания/ А.М. Пристром, М. Бенхамед // Лечебное дело.- 2012.- № 1.-С. 21-28.
99. Проданова, Е.В. Оптимизация комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.01 / Проданова Екатерина Владимировна.- Волгоград., 2012.-26 с.
100. Профилактика гемореологических нарушений при плацентарной недостаточности, обусловленной гиперандрогенией/ Л.А. Агаркова, Г.А. Михеенко, Н.А.Габитова [и др.] // Сибирский медицинский журнал.- 2009.- Т.24, № 4.- С. 69-74.
101. Пшеничникова, Т.Б. Оптимизация ведения женщин с синдромом поликистозных яичников, метаболическим синдромом и тромбофилией /Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Пшеничникова // Русский медицинский журнал.- 2006. - специальный выпуск.- С. 49-52.
102. Рагимова, З.Э. Современные подходы к лечению клинических проявлений гиперандрогении: автореф. дис....канд. мед. наук: 14.00.01 / Рагимова Зара Эюбовна.-М., 2009. - 30с.
103. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия/ В.Е. Радзинский.- М.: Медиабюро Статус презенс, 2011.- 688 с.
104. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 200 с.

105. Ранние сроки беременности / под ред. проф. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова.- М., 2005. - С. 268-304. - 448 с.
106. Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности /Л.В. Посисеева, А.И. Малышкина, Е.Л. Бойко и др. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2008.- С. 20-43.- 240 с.
107. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных/ О.Ю. Реброва // Применение пакета прикладных программ Statistica.- М.: МедиаСфера, 2002.- 312 с.
108. Руппель, Н.И. Течение беременности и родов при индуцированном многоплодии /Н.И. Руппель, А.Т. Егорова // материалы IX Российского форума «Мать и дитя».- М., 2007.- С.73-74.
109. Салдусова, О.А. Интранатальная гипоксия плода при фетоплацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Салдусова Ольга Анатольевна .- М., 2006.- 24 с.
110. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011.- 536 с.
111. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием /В.М. Сидельникова.- 2-е изд.- М.: МЕДпресс-информ, 2011.- 224 с.
112. Сидорова, И. С. Акушерство: руководство для практикующих врачей / И.С. Сидорова. - М.: МИА, 2013. - 1048 с.
113. Сидорова, И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров.- М.: МИА, 2005.- 296 с.
114. Сидорова, И.С. Применение актовегина для профилактики и терапии фетоплацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Шешукова// Фарматека.- 2007.- № 10.- С. 66-68.
115. Сидорова, И.С. Фетоплацентарная недостаточность(клинико-диагностические аспекты) / И.С. Сидорова, И.О. Макаров.- М.: Знание, 2000.- 126 с.

116. Синдром поликистозных яичников /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.Н.Андреева и др.; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.- М.: МИА, 2007.- 370с.
117. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 10 июня 2015 г. N 15-4 /10/2 – 2814.
118. Синдром гиперстимуляции яичников: этиопатогенез, клиника, диагностика (часть 1) / Корнеева И.Е., Сароян Т.Т., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 7.- С.8-13.
119. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц /В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2008.- № 5.- С. 87-95.
120. Состояние свободнорадикального окисления у беременных при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В.В. Парейшвили, А.П. Вахромеев, О.Г. Ситникова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2015.- Т.15, № 5.- С. 4-9.
121. Среды для культивирования эмбрионов в программах ЭКО влияют на внутриутробное развитие человеческого плода уже во втором триместре беременности / Е.С. Nelissen, А.Р. VanMontfoort, J.M. LucSmits [et al.] // Репродукция человека.- 2013.- №5 (35).- С. 8-17.
122. Стрижаков, А.Н. Антенатальная кардиология / А.Н. Стрижаков, А.Т. Бунин, М.В. Медведев.- М.:Медицина, 1999.- 305 с.
123. Стрижаков, А.Н. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.]// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2012.- Т.11, № 1.- С. 5-10.
124. Стрижаков, А.Н. Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика. Акушерская тактика/ А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков.- Самара: Офорт, 2014.- 239 с.

125. Стрижаков, А.Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2012.- Т.11, № 5.- С. 5-12.

126. Татаринцов, Ю.С. Специфический альфа-2-микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека / Ю.С. Татаринцов, Л.В. Посисеева, Д.Д. Петрунин.- Москва-Иваново, 1998.- 127 с.

127. Тезиков, Ю.В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Тезиков Юрий Владимирович.- Самара., 2013.- 52 с.

128. Терёхина, Н.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система (теория, клиническое применение, методы)/ Н.А. Терёхина, Ю.А. Петрович. - 2-е изд.- Пермь, 2005.- 60 с.

129. Тетелютина, Ф.К. Возможность иммунной коррекции при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / Ф.К.Тетелютина, О.В. Копьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 1.; URL: [www.science-education.ru/121-18247](http://www.science-education.ru/121-18247).

130. Тетруашвили, Н.К. Гормональные причины привычного выкидыша, методы коррекции (клиническая лекция)/ Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Гинекология.- 2012.-Т. 14, № 3.- С. 47-49.

131. Тетруашвили, Н.К. Тактика ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения / Н.К. Тетруашвили // Акушерство: Национальное руководство; под. ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.И. Серова, В.Е. Радзинского.- 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- С. 165-169.

132. Тикиджиев, А.В. Клиническое значение кислотно-основного состояния плодовой крови для течения и исхода родов при фетоплацентарной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01 / Тикиджиев Александр Валерьевич.- М., 2008.- 24 с.

133. Тихомиров, А.Л. Комплаентность КОК: доступное повышение качества жизни / А.Л. Тихомиров // Гинекология.- 2013.-Т. 15, № 4. - С. 32-35.
134. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г.Тумилович, М.А.Геворкян.- М.: Практическая медицина, 2010.- 208 с.
135. Уварова, Е.В. Синдром поликистозных яичников с позиций современных данных патогенеза /Е.В.Уварова, Е.П. Хащенко// Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2013. - № 5.- С. 54-60.
136. Унанян, А.Л. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога/ А.Л. Унанян, О.Д. Руднева.- М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014.- 20 с.
137. Фанченко, Н.Д. Лабораторный мониторинг при беременности. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. В 2 т. Т.1. / Н.Д. Фанченко, Т.Ю. Иванец, М.Л. Алексеева; под ред. В.В. Долгова, В.В. Миньшикова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- С. 839-853.
138. Федорова, М.В. Плацента и её роль при беременности / М.В. Федорова, Е.П. Калашникова.- М.: Медицина, 1986.-256 с.
139. Федорова, М.В. Плацентарная недостаточность / М.В. Федорова// Акуш. и гин.- 1997.- № 5.- С. 40-43.
140. Фетисова С.В. Возможности медикаментозной профилактики синдрома гиперстимуляции яичников/ С.В. Фетисова, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 3.- С. 14-20.
141. Фетоплацентарная недостаточность: метод.рекомендации / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, А.Л. Гридчик и др. – М.: МЗ МО, 2005.- 32 с.
142. Филиппова, Н.А. Значение перинатальной эхографии в оценке характера роста плодов при многоплодной беременности: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук:14.00.19 / Филиппова Нелли Александровна.- Н. Новгород, 2009.-25 с.
143. Филиппов, О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филиппов.- М.: МЕДпресс-информ, 2009.- 160 с.
144. Хашиша, М.Х., Гормональные и гемостазиологические параметры у женщин с осложненным течением беременности в I триместре после

экстракорпорального оплодотворения / М.Х. Хашиша // Акуш. и гин. - 2007.- № 4.-С 26-30.

145. Хашиша, М.Б. Дифференцированные подходы к ведению беременности у женщин после программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, осложненной кровотечением в I триместре: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.01 / Хашиша Мохаммед Бенхеди.- М., 2007.- 30 с.

146. Хиггинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов: пер. с англ. / К. Хиггинс; под ред. В. Л. Эмануэля. - 3-е изд.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2008.-376 с.

147. Ходжаева, З.С. Тактика ведения беременности после экстракорпорального оплодотворения / З.С. Ходжаева, С.Г. Перминова, В.М. Сидельникова // Рос. мед. журн.- 2008.- № 1.- С. 8-12.

148. Чеботарева, Ю.Ю. Механизмы формирования синдрома поликистозных яичников в периоде полового созревания, клиническое течение, профилактика и лечение: автореф. дис.... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Чеботарева Юлия Юрьевна. - Ростов-на-Дону., 2009.- 40 с.

149. Чеботникова, Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с синдромом поликистозных яичников / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Т.В. Семичева // Вестник Репродуктивного здоровья.- 2008.- № 1-2.- С. 38-51.

150. Чернуха, Г.Е. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова, М.И. Купрашвили// Акушерство и гинекология.- 2011.-№ 2.- С. 70-76.

151. Шалина, Р.И. Антиоксиданты и их роль в акушерской практике/ Р.И. Шалина, М.Р. Канзапетов// Гинекология.- 2013.- № 15 (5).- С. 84-87.

152. Шарыгин, С.А. Патоморфология плаценты при гестозе, осложненном нарушениями сократительной деятельности матки в родах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / Шарыгин Сергей Александрович.- Саратов, 2012.- 25 с.

153. Шестакова, О.В. Психоэмоциональное состояние мужчин в бесплодном браке / О.В. Шестакова, Ф.К. Тетелютина// Материалы XXV

Юбилейной международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека.- Сочи, 2015.- С.186-189.

154. Шестакова, О.В. Репродуктивное здоровье супружеской пары при бесплодии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О.В. Шестакова, Ф.К. Тетелютина // Практическая медицина.- 2016.- № 3.- С. 108-113.

155. Шестакова, И.Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень/ И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина; под. ред. В.Е. Радзинского.- М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015.- 24 с.

156. Шмаков, Р.Г. Анемии беременных /Р.Г. Шмаков // Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.- С. 373-380.-1080 с.

157. Шмаков, Р.Г. Применение магния в акушерстве / Р.Г. Шмаков // Лечащий врач.- 2010.- № 11.- С.15-20.

158. Щербакова, Л.Н. Ранний и поздний синдром гиперстимуляции яичников: клиническое течение и репродуктивные потери /Л.Н. Щербакова // Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск.- 2008.- № 3 (62).- С. 74-76.

159. Щербакова, Л.Н. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения. Клиническое течение и репродуктивные потери: автореф. дис.... канд. мед. наук:14.01.01 / Щербакова Лия Ниязовна.-М., 2010.-23 с.

160. Щербина, Н.А. Использование показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности / Щербина, О. В. Юркова, О. А. Кузьмина // Таврический медико-биологический вестник. - 2013.- Т.16, №2 (62). - С. 261-263.

161. Эндокринные формы бесплодия у женщин: диагностика и лечение. Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования

врачей / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко, Т.В. Лопатина и др.- М.: Издательский дом «Русский врач», 2008.-142 с.

162. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения с учетом медико-социальных показателей и сезонного фактора / Л.Г. Макаркина, Ю.В. Ерисова, М.С. Сворова [и др.] // Гинекология.- 2013.- № 1.-С. 37-41.

163. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, КЛАУДИНА-5 / А.Е. Мартынова, В.Ю. Смольникова, Т.А. Демура, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология.- 2013.- № 8.- С. 40-45.

164. Яковенко, Е.М. Бесплодие: Что вы должны знать, чтобы стать родителями/ Е.М. Яковенко, С.А. Яковенко.- М.: ЛКИ, 2008.-304 с.

165. Яковенко, Е.М. Бесплодие: Что вы должны знать, чтобы стать родителями / Е.М. Яковенко, С.А. Яковенко.- М.: Миклош, 2009.-280 с.

166. A very large proportion of young Danish women have polycystic ovaries: is a revision of the Rotterdam criteria needed?/ S.L. Kristensen, C.H. Ramlau-Hansen, E. Ernst [et al.] // Hum. Reprod.-2010.- № 25.- P.3117- 3122.

167. Abbott, D.H. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome/ D.H. Abbott, L.E. Nicol, J.E. Levine // Mol. Cell. Endocrinol.- 2013.- Vol.73.- P. 21-28.

168. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status/ N.Wibowo, Y. Purwosunu, A.Sekizawa // J Obstet Gynaecolges.- 2012.- № 38 (9).- P. 1152-1161.

169. Antral follicle count: absence of significant midlife decline / M.P. Rosen, B. Sternfeld, S.M.Schuh-Huerta [et al.] // Fertil. Steril.- 2010.- № 94.- P. 2182-2185.

170. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome/ S. Franik, J.A. Kremer, W.L. Nelen, C. Farquhar// Cochrane Database Syst. Rev.- 2014.-№ 2.- CD 010287.

171. Baschat, A.A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction / A.A.Baschat// Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.- 2011.-Vol. 37, № 5.- P. 501–514.

172. Berger, J.J. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome / J.J. Berger, G.W.Jr. Bates // *Int. J. Women ,s Health.* – 2014.- № 6.- P. 613–621.
173. Biller, B.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia / B.M. Biller, A. Luciano, P.G. Crosignani // *J. Reprod. Med.-* 1999.- № 44 (12).- P. 1075-1084.
174. Block-Abraham ,D.M./ Impact of serum estradiol on Biomarkers of Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and ovulatory women/ D. M. Block-Abraham, W.K. Raymond , R.J. Bloomer// *Clinical Medicine Insights: Women’s Health.*- 2012.- № 5.-P. 45–51.
175. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow – up study / M. Ceelen , M.M. van Weissenbruch , J.P.Vermeiden [et al. ] // *J Clin Endocrinol Metab.*- 2008.- № 93.- P.1682-1688.
176. Casper, R.F. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction / R.F. Casper, Mohamed F. M. Mitwally // *Fertility and Sterility.*-2012.- Vol. 98, № 6.- P.1352-1355.
177. Clinical, endocrine, and metabolic effects of acarbose, a alpha – glucosidase inhibitor, in overweight and nonover weight patients with polycystic ovarian syndrome/ S.Tugrul, T. Kutlu ,O. Pekin [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2008.-№ 90(4). - P. 1144-1148.
178. Clinical and investigative correlates of etiologic risk factors on treatment outcome of intrauterine adhesion in women with infertility: A descriptive study/ A.G. Adesiyun, M. S. Zayyan, A. Eka [et al.] // *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.*- 2014.-№ 4.-P. 95 -99.
179. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first – line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial/ M.M. Zain, R.Jamaluddin, A.Ibrahim ,R.J. Norman // *Fertil. Steril.*- 2009.-№ 91 (2).- P. 514-521.

180. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome/ B.C. Tarlatzis, J.M. Fauser , R.S. Legro [et al.] // Fertil.Steril.- 2008.- Vol. 89, № 3.-P. 505-522.
181. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome/ Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // Hum. Reprod. - 2008. - № 23.- P. 462-477.
182. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome/ Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group// Fertil.Steril. - 2008. - № 89.-P. 505-522.
183. Consensus on women, s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM- Sponsored 3rdPCOS Consensus Workshop Group/ B. Fauser, B. Tarlatzis, R. Rebar [ et al.] // Fertil. Steril.- 2012.- № 97.- P. 28-38.
184. Continuation of metformin in the first trimester of women with polycystic ovarian syndrome is not associated with increased perinatal morbidity /S. Bolton, B.Cleary , J.Walsh [et al.] // Eur. J. Pediatr.- 2009.- № 168 (2). - P. 203-236.
185. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome / R.S. Legro, H.X. Barnhart ,W.D. Schlaff [et al.] // N. Engl. J. Med.- 2007.- № 356 (6).- P. 551-566.
186. De Zegher, F. Adiposetis sueexpandability and the early origins of PCOS / F. De Zegher, A. Lopez-Bermejo, L. Ibanez // Trends Endocrinol Metab.- 2009.- № 20.- P. 418-423.
187. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrman [et al.] // J. Clin. Endocrinol.Metab. -2013.- Vol. 98, № 12.-P. 4565-4592.
188. Diamanti-Kandarakis, E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications/ E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // Endocr. Rev.- 2012. - № 33 (6).- P. 981-1030.

189. Doshi, N Vaginal Adenomatosis and Polycystic Ovaries During Infancy and Childhood / N. Doshi, T. Fujikura, A. Kanbour// Amer. J. Obstet. Gynec.- 1977.- Vol. 129, № 4.- P. 374-378.

190. Duijkers, I. J. Polycystic ovaries, as defined by the 2003 Rotterdam consensus criteria, are found to be very common in young healthy women / I.J. Duijkers, M.C. Klipping// Gynecol. Endocrinol.-2010.-№ 26.- P.152-160.

191. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double – blinded, placebo – controlled cross – over trial/ B.Trolle, A. Flyvbjerg ,U. Kesmodel, F.F. Lauszus // Hum. Reprod. - 2007.-№ 22 (11).- P. 2967-2973.

192. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns / J.C. Dumoulin, J.A. Land, A.P. Van Montfoort [et al.] // Human reproduction.- 2010.- № 25.- P. 605-612.

193. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome / L.W. Cho, E.S. Kilpatrick, B.G. Keevil [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf).- 2009.- № 70 (2). - P.233-237.

194. Effect of finasteride on ovulation induction in nonresponder (hyperandrogenic) polycystic ovary syndrome(PCOS) women / M. Tartagni, E.Cicinelli, G. De Pergola [et al.] // Fertil. Steril.- 2010.-№ 94 (1). - P. 247-249.

195. Effects of SAC on oxidative stress and NO availability in placenta: potential benefits to preeclampsia/ J.Yu, L. Feng,Y. Hu,Y. Zhou // Placenta.- 2012.- № 33 (6).- P. 487-494.

196. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomize double – blind multicenter trial/NIH/NICHD Reproductive Medicine Network // Fertil Steril.- 2013.- № 100 (3). - P. 51.

197. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2013.- Vol. 98, № 12.- P. 4565–4592.

198. Erin, K. B. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective / K.B. Erin, K.N. Rajesh // *Front Biosci (Elite Ed)*.- 2015.-№ 6.- P. 104–119.
199. Escobar – Morreale, H.F. Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management / H.F. Escobar – Morreale // *Expert Opin Pharmacother*.- 2008.- № 9 (17). - P. 2995-3008.
200. Ethinylestradiol 30 mg drospirenone and metformin: could this combination improve endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome?/ I.R. Ilie , I. Marian, T. Mocan [et al.] // *BMC Endocr. Disord*.- 2012.- Vol.12, P. 9.
201. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice – Guideline / K.A. Martin, R.J. Chang , D.A. Ebrmann [et al.] // *J.Clin. Endocr. Metab*.- 2008.- № 93 (4).- P.1105-1120.
202. Farid, N.R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome (Lecture Notes in Mathematics; 764)/ N.R.Farid. - Evanthia Diamanti-Kandarakis, 2009.- 266 p.
203. First trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI/ A.C. Gjerris, A. Loft, A. Pinborg [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*.- 2009.-№ 33 (1).- P. 8-17.
204. Feto-maternal interactions in pregnancies: Placental microparticles activate peripheral blood monocytes/ M. Messerli , K. May ,S.R. Hansson [ et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 106-112.
205. Fiedler, K. / Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment // K. Fiedler, D. Ezcurra // *Reproductive Biology and Endocrinology*.- 2012.- Vol.10:32
206. Fisher, W. Einvorgschlag zur Beuteilung des antepartalen Kardiotocogramms / W. Fisher, M. Stude, H. Brandt// *Z. Geburtch. Perinat*.- 1976.- № 180. - P. 117-123.
207. Further evidence that culture media affect perinatal outcome: findings after transfer of fresh and cryopreserved embryos /E.C. Nelissen, A.P. Van Montfoort, E. Coonen [et al.] // *Human reproduction*. – 2012. - № 27 (7).- P. 1966-1976.

208. Gilson, M.D. Clear Cell Adenocarcinoma in Young Females / M.D. Gilson, D.D. Dibona, D.R. Knab // *Obstet. and Gynec.* – 1973.- Vol. 41, № 4.- P. 494-500.
209. Glycosylation related actions of glycodelin: gamete, cumulus cell, immune cell and clinical associations / M. Seppala, H. Koistinen, R. Koistinen [et al.] // *Hum. Reprod. Update.*- 2007.- Vol. 13, № 3.- P. 275-278.
210. Gohil, J.T. Evaluation of oxidative stress and antioxidant defense in subjects of preeclampsia/ J.T. Gohil, P.K. Patel, P.J. Gurta // *Obstet. Gynaecol. India.*- 2011.- № 61 (6).- P. 638-640.
211. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome / N.S. Weiss , M. Nahuis, N. Bayram [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*- 2015.- № 9.- CD010290.
212. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki birth cohort/ D.J. Barker, C. Osmond, E. Kajantie [et al. ] // *Annals of Human Biology*- 2009.- № 36.- P. 445-458.
213. Gur, E.B. Fetal programming of polycystic ovary syndrome / E.B. Gur, M. Karadeniz, G.A. Turan // *World J. Diabetes.* - 2015.- № 6 (7).- P. 936–942.
214. Humaidan, P. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinical/ P. Humaidan, J. Quartarolo, E.G. Papanikolaou // *Fertil. Steril.* -2010. - № 94 (2).- P. 394-400.
215. Hyperandrogenic women treated with a continuous-regimen oral contraceptive / S. Caruso, S. Cianci ,C. Malandrino [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 2013.- Vol. 171, № 2.- P.307–310.
216. Immuno-spin trapping of protein and DNA radicals: «tagging» free radicals to locate and understand the redox process / S.E. Gomez-Mejiba, Z. Zhai, H. Akram [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.*- 2009.- Vol. 46, № 7.- P.853-865.
217. Influence of ovarian stimulation for IVF/ICSI on the antioxidant defence system and relationship to outcome/ S.Palini, S.Benedetti, M.C.Tagliamonte [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.*- 2014.- Vol.29, №1.- P.65-71.
218. Insulinsensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and

subfertility/ T. Tang, J.M. Lord, R.J. Norman [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.*- 2012. - № 5 (16).- CD003053.

219. Jauniaux, E. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution / E. Jauniaux, L. Poston, G.J. Burton // *Hum Reprod Update.* - 2006.- № 12 (6).- P. 747-755.

220. Kagan, K.O. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein- A / K.O. Kagan, K.H. Nicolaides// *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2008.- № 31.-P. 618-624.

221. Kircher, C. Acarbose for polycystic ovary syndrome / C. Kircher, K.P. Smith // *Ann Pharmacother.* - 2008.-№ 42 (6).- P. 847-851.

222. Kumbak, B. Efficacy of metformin supplementation during ovarian stimulation of lean PCOS patients undergoing in vitro fertilization / B. Kumbak, S. Kahraman // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*- 2009.- № 20.- P.1-6.

223. Lim, S.S. Hyperandrogenemia, psychological distress, and food cravings in young women / S.S. Lim, R.J. Norman, P.M. Clifton // *Physiology Behavior.*- 2009.-№ 98.- P. 276-280.

224. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes/ C.A. Spencer, V.W. Allen, G. Flowerdew [et al.] // *Prenat. Diagn.* - 2008.-№ 28.- P. 1029-1036.

225. Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol / A. Badawy, H. Inany, A. Mosbah, M. Abulatta// *Fertil. Steril.*- 2009.- № 91 (3).- P.838-841.

226. Maimburg, R . Do children born after assisted conception have less risk of developing infantile autism? / R. Maimbur, M. Vaeth// *Human Reproduction.*- 2007.- Vol. 22, №7.- P. 1841-1843.

227. Maternal Serum Screening Markers and Adverse Outcome: A New Perspective/ D. Krantz , T. Hallahan, D. Janik , J. Carmichael // *J. Clin. Med.*-2014.-№ 3.- P. 693-712.

228. Metabolic and endocrine effects of metformin and metformin plus cyclic medroxyprogesterone acetate in women with polycystic ovary syndrome/ B. Haydardedeoglu, E. Simsek , E.B. Kilicdag, T. Bagis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2009.-№ 105 (1).- P.32-35.

229. Metformin improves pregnancy and live – birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial / L. Morin-Papunen, A.S. Rantala, L. Unkila-Kallio [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*- 2012.- № 97 (5).- P. 1492-1500.

230. Metformin maintains the weight loss and metabolic benefits following rimonabant treatment in obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS)/ T. Sathyapalan, L.M. Cho, E.S. Kilpatrick [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).*- 2009.- № 70 (1).- P.124-128.

231. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome/ L.O. Tso, M.F. Costello, L.E. Albuquerque [et al.]// *Cochrane Database Syst. Rev.*-2009.-№ 2.- CD006105.

232. Moll, E. The role metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review/E. Moll, F. Veen , M. Wely // *Hum. Reprod. Update.* - 2007.-№ 13 (6).- P. 527-537.

233. Multicenter study of first- trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk –orientated two –stage first- trimester screening/ K.H. Nicolaides, K. Spencer, K.Avigdon [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* -2005.- № 25.- P. 221-226.

234. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ ICSI: a systematic review and meta-analysis / S. Pandey, A. Shetty, M. Hamilton [et al.] // *Human Reprod. Update.*- 2012.- Vol. 18, № 5.- P. 485-503.

235. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer / P. Poikkeus, M. Gissler, L. Unkila-Kallio [et al.] // *Hum. Reprod.*- 2007.- Vol. 22, №4.- P. 1073-1079.

236. Ovarian drilling in PCOS: is it really useful? / I. Lebbi, B.R. Temime, A. Fadhlaoui, A. Feki // *Front. Surg.*- 2015.-№ 2.- P.30.

237. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention / C.O. Nastri, D.M. Teixeira, R.M. Moroni [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.- 2015.- Vol.45, № 4.-P. 377-393.
238. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies MOSART/ E. Declercq, B. Luke, C. Belanoff // *Fertil. Steril.* - 2015.- Vol.103, № 4. - P. 888-895.
239. Phelan, J.P. Amniotic fluid index measurements during pregnancy / J.P. Phelan, M.O. Ahn, C.V. Smith // *J. Reprod. Med.*- 1987.- № 32.- P. 101.
240. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth /L. Ibanez , A.Jaramillo , G.Enriquez [et al.]// *Hum. Reprod.*- 2007.- Vol. 22, № 2.- P. 395-400.
241. Polycystic ovary syndrome / *ACOG Practice Bulletin*//*Obstet. Gynecol.* - 2009.-№ 114.- P.936-949.
242. Practical guide to reproductive medicine ; ed. by P.A. Rainsbury, D.A. Viniker.- London.: The Parthenon Publishing Group, 1997.- 650 p.
243. Preconception Screening for Gene Polymorphisms Associated with Thrombophilia and Hyperhomocysteinemia Risk in Healthy Young Women / T.E. Belokrinitskaya, N.I. Frolova, N.N. Strambovskaya [et al.] // *International Journal of BioMedicine* .- 2013.-№ 3 (3).- P. 177-179.
244. Preeclampsia / L. Steegers, P.von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet*. -2010.- № 376 (9741).- P. 631-644.
245. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome / R.S. Legro, W.C. Dodson , P.M. Kris-Etherton [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2015.- Vol.100, № 11.- P. 4048–4058.
246. Recurrent Pregnancy Loss: A Tragic Reproductive Failure /R. Begum, M. Ehsan, S. Begum [et al.]// *AKMMC J.*- 2011.-№ 2 (2).- P. 29-35.
247. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis / Q. Wei, J. Benjamin St. Clair, B.A. Teresa Fu [et al.] // *Fertil. Steril.*- 2009.- Vol.91, № 5.- P.- 1686-1691.

248. Relationships Between Cell-Free DNA and Serum Analytes in the First and Second Trimesters of Pregnancy / V. Neeta , J. Kirby , L.M. GERALYN [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*.-2010.- Vol. 116 , № 3. – P.673-678.

249. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome / Rotterdam ESHRE/ASMR- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // *Fertil. Steril.*- 2004.-Vol. 81,№ 1.- P. 19-25.

250. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)/ Rotterdam ESHRE /ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group//*Hum. Reprod.*- 2004.- № 19.- P. 41-47.

251. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study [electronic resource] / N. Roos, H. Kieler, L. Sahlin [et al.]. - *BMJ*.- 2011.- № 343.- access mode: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d6309>.

252. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity / Y. Zalel, Y. Gilboa, M. Berkenshtat [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 2008.- Vol. 31, № 4.-P. 417-420.

253. Shcherbakova, L. Outcome of singleton and multiple pregnancies complicated by ovarian hyperstimulation syndrome / L. Shcherbakova, O. Panina, L.Sichinava // *The journal of maternal – fetal& neonatal medicine*.-2009.- № 22 (1).-P. 64.

254. Siristatidis, C.S. In vitro maturation in sub fertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction / C.S.Siristatidis, A.Maheshwari, S.Bhattacharya // *The Cochrane Library*.- 2009.- № 21 (1). - CD 006606.

255. Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome / S.S. Merkin, R. Azziz, T. Seeman [et al.] // *J. Women,s Health*.- 2011.- № 20.- P.413-419.

256. Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess / J.X. Pan, Y. Liu, Z.H. Ke [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.*- 2015.- Vol. 31, № 4.- P.332–336.

257. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome /A. Plavsic, R. Miskovic, S. Raskovi [et al.] // Macedonian Journal of Medical Sciences.- 2014.-№ 2 (3).- P. 544-549.

258. The androgen excess and PGOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Task force on the polycystic ovary syndrome of the androgen excess and PGOS society/ R. Azziz, E. Carmina , D. Dewailly [et al.]// Fertil Steril.- 2009.- № 91.- P. 456-488.

259. The association between circulating levels of antimullerian hormone and follicle number, androgens, and menstrual cycle characteristics in young women / S.L. Kristensen, C.H. Ramlau-Hansen, C.Y. Andersen [et al.] // Fertil. Steril.- 2012.- № 97.- P. 779-785.

260. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis /Y. Zimmerman, M.J.C. Eijkemans, H.J. Coelingh [et al.] // Hum.Reprod.- 2014.- Vol.20, № 1.- P.76–105.

261. The « Great Obstetrical Syndrome» are associated with disorders of deep placentation/ I.Brosens, R. Pijnenborg , L.Vercruyssen, R. Romero// Am. J. Obstet. Gynecol.- 2011.- № 204 (3).- P. 193-201.

262. The polycystic ovary post- Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance / E.B. Johnstone, M.P. Rosen, R. Neril [et al.] // Clin. Endocrinol.Metabol.-2010.-№ 95.- P. 4965-4972.

263. The Polycystic Ovary Syndrome: an Endocrinological Perspective from the European Society of Endocrinology / G.S. Conway , D. Dewailly ,E. Diamanti-Kandarakis [et al.] // Eur. J. Endocrinol.- 2014.- Vol. 171, № 4.- P. 489-498.

264. The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of preeclampsia / O. Ozdamar, I. Gun, U. Keskin [et al.] // Pakistan journal of medical sciences.- 2014.- Vol.30, № 3.- P. 568-573.

265. Welt, C.K. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. Clinical Review/ C.K. Welt, E. Carmina // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013.- Vol. 98, №12.- P. 4529-4638.

266. Winterbourn, C.C. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species / C.C. Winterbourn // *Nat. Chem. Biol.*- 2008.- № 4.- P. 278-286.
267. Zabłocka, A. The two faces of reactive oxygen species / A. Zabłocka, M. Janusz // *Postery Hig Med Dosw (Online)*. - 2008.- № 62.- P.118-124.
268. Zawadzki, J. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach / J. Zawadzki, A. Dunaif // *Polycystic Ovary Syndrome*.- Oxford (England).: Blackwell Scientific, 1992.- P.377-384.
269. Zona pellucida-induced acrosome reaction in human spermatozoa is potentiated by glycodefin-A via down regulation of extracellular signal regulated kinases and up regulation of zona pellucida-induced calcium influx/ P.- C.N. Chiu, S.T. Wong, C.-L. Lee [et al.] // *Human Reproduction*.-2010.- Vol. 25, № 11.- P. 2721-2733.