

*На правах рукописи*

**Колесникова Екатерина Анатольевна**

**ФЕТОПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ  
И СПОСОБ ЕЕ КОРРЕКЦИИ  
ПРИ УГРОЖАЮЩЕМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ  
У ЖЕНЩИН С ПЛОДОМ МУЖСКОГО ПОЛА**

14.01.01 – акушерство и гинекология  
(медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

Волгоград – 2019

**Работа выполнена** в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Хворостухина Наталия Федоровна**

**Официальные оппоненты:**

**Каткова Надежда Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей.

**Куценко Ирина Игоревна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ час. на заседании диссертационного совета Д 208.008.10, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, ЮФО, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, 1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <http://www.volgmed.ru>.

Автореферат разослан

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Марина Сергеевна Селихова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Вопросы, связанные с невынашиванием беременности (НБ) и преждевременными родами (ПР), по сей день остаются актуальными. Бесспорным является факт ассоциации НБ не только с медицинскими, но и социально-демографическими проблемами. Высокая частота НБ (15-20%) и ПР (от 5-7 до 30%) влечет за собой повышение показателей перинатальной заболеваемости и смертности, в связи с незрелостью органов и систем жизнеобеспечения новорожденного (Джобава Э.М. и соавт., 2012; Линде В.А. и соавт., 2013; Сахаутдинова И.В. и соавт., 2014; Серова О.Ф. и соавт., 2014; Синякова А.А. и соавт., 2016; Анчева И.А., 2017; Мамедалиева Н.М. и соавт., 2017; Сухих Г.Т. и соавт., 2018; Шалина Р.И. и соавт., 2018; Stephenson M.D. et al., 2016; Ku C.W. et al., 2017; Inan C. et al., 2018; Adrianes Bachnas M. et al., 2019; Crump C. et al., 2019; Hendriks E. et al., 2019; Olmos-Ortiz A. et al., 2019).

В настоящее время достаточно подробно изучены патогенетические механизмы различных форм НБ. Доказано значение генетических, инфекционных, иммунологических и эндокринных факторов в развитии самопроизвольных абортов и ПР (Салов И.А. и соавт., 2014; Рыжков В.В. и соавт., 2017; Kasdallah N. et al., 2017). Существует мнение о связи угрожающего выкидыша с формированием плацентарной недостаточности (Rzaguliyeva L. et al., 2017). Также известно, что появление клиники угрожающего прерывания беременности, в том числе при острых хирургических заболеваниях, обусловлено развитием плацентарной дисфункции с нарушением синтеза гормонов и гравидарных белков и приводит к увеличению риска досрочного завершения гестации и росту перинатальных потерь (Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2015; Boza A. et al., 2016; García-Blanco A. et al., 2017; Hübner S. et al., 2017; Lek S.M. et al., 2017; Xu Q. et al., 2017; Carp HJA. et al., 2018; Laskarin G. et al., 2018; Whittaker P.G. et al., 2018). На основании этого можно предположить, что изменение гормонального фона при осложнениях беременности может непосредственно отразиться на развитии плода. По данным М.С. Артифексовой и соавт. (2011), нарушение формирования гонадного и гормонального пола в эмбриональном периоде онтогенеза лежит в основе патогенеза гипогонадизма и других аномалий развития пола плода.

Вместе с тем, на сегодняшний день менее изученным остается вопрос о роли пола плода в патогенезе осложнений гестации и НБ. Современные литературные источники указывают на выявление особенностей гендерного влияния пола плода на течение и исход беременности, однако единого мнения ученых по этому вопросу не существует (Кабанова М.А. и соавт., 2011; Колесникова Н.Б. и соавт., 2011; Линде В.А. и соавт., 2012; Боташева Т.Л. и соавт., 2014; Хлопонина А.В. и соавт., 2018; Saif Z. et al., 2015; Bublitz M.H. et al., 2016; Hill J. et al., 2019; Lin Y.J. et al., 2019; Stojanovska V. et al., 2019).

В связи с этим, перспективным является дальнейшее изучение особенностей функционирования системы «мать-плацента-плод» при возникновении осложнений гестации, в зависимости от половой

принадлежности плода, с целью прогнозирования возможных отклонений в его развитии.

**Степень разработанности темы.** За последние годы некоторые научные исследователи предлагают отнести мужской пол плода к отдельным факторам риска неблагоприятного исхода беременности и ПР (Greenough A. et al., 1987; Sheiner E. et al., 2004; Zeitlin J. et al., 2004; Di Renzo G.C. et al., 2007; Melamed N. et al., 2009). Еще в публикации J. Zeitlin и соавт. (2002) было представлено, что удельный вес недоношенных мальчиков оставляет 55%. В то же время, P.J. Teoh и соавт. (2018), а также T. Štimac и соавт. (2019) не подтвердили значение мужского пола плода в увеличении частоты ПР.

Однако, результаты проведенных ранее исследований показали влияние половой принадлежности плода даже при физиологическом течении гестации на появление характерных изменений коагуляционных свойств крови, гормонального и иммунного гомеостаза (Боташева Т.Л. и соавт., 2014). Имеются работы отечественных и зарубежных авторов, в которых отмечено увеличение частоты развития плацентарной недостаточности и гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод» у беременных с плодом мужского пола (Колесникова Н.Б. и соавт., 2011; Боташева Т.Л. и соавт., 2014; Саргсян О.Д. и соавт., 2014; Saif Z. et al., 2015).

Кроме того, существующие источники литературы свидетельствуют, что недоношенные мальчики подвержены большему риску заболеваемости и смертельного исхода по сравнению с девочками, рожденными в те же сроки гестации (Kent A.L. et al., 2012; Olmos-Ortiz A. et al., 2016; Nayeri U.A. et al., 2018; Olmos-Ortiz A. et al., 2019). По мнению P. Li и соавт. (2017) неблагоприятные перинатальные исходы у недоношенных мужского пола связаны с нарушениями в иммунной системе плодов, в результате воздействия относительно высокой концентрации тестостерона (Т) на структурную единицу плаценты.

К сожалению, изучению роли Т в патогенезе осложнений беременности и влияния его концентраций на развитие плода уделено недостаточное внимание. Вместе с тем известно, что становление мужского фенотипа происходит в результате активного воздействия Т на развивающийся эмбрион (Мираков В.В. и соавт., 2016). Снижению уровней Т и ХГЧ в сыворотке крови младенцев мужского пола, рожденных после перенесенной гипоксии, связывают с негармоничным формированием структур яичек (Маслякова Г.Н. и соавт., 2015; Маслякова Г.Н. и соавт., 2017).

Следует также признать, что до настоящего времени продолжаются дискуссии о целесообразности и безопасности длительного использования препаратов прогестерона для лечения НБ, а также влияния их на формирование плода и органов его половой системы. В то же время, существующие данные об увеличении в последние годы андрологической патологии у мальчиков-подростков еще больше подтверждают актуальность и перспективность темы нашего исследования (Мирский В.Е. и соавт., 2015; Морозов Д.А. и соавт., 2016; Райгородская Н.Ю. и соавт., 2016).

**Цель работы:** Повысить эффективность лечения беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола на основании изучения патогенетических особенностей функционирования фетоплацентарной системы и разработки алгоритма дифференцированной акушерской тактики.

**Задачи исследования:**

1. Провести ретроспективный анализ исходов преждевременных родов с учетом пола плода и его влияния на показатели перинатальной заболеваемости и смертности.
2. Изучить особенности функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от способа лечения угрожающего выкидыша по содержанию в сыворотке крови стероидных гормонов (прогестерона, эстрадиола, кортизола, тестостерона) у женщин с плодом мужского пола.
3. Определить характерные ультразвуковые особенности роста плода, маточно-плацентарной гемодинамики, этапов миграции и формирования половых желез плода мужского пола у женщин с пролонгированной беременностью после угрожающего выкидыша.
4. Установить характер взаимосвязи между интенсивностью синтеза гормонов фетоплацентарного комплекса и объемом тестикул плода по данным ультразвуковой орхиметрии.
5. Разработать алгоритм дифференцированной акушерской тактики при ведении беременных с плодом мужского пола и клиникой угрожающего выкидыша и оценить его эффективность.

**Научная новизна исследования**

Впервые в сравнительном аспекте проведено изучение особенностей функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от способа лечения угрожающего выкидыша у беременных с плодом мужского пола на основании динамического исследования стероидных гормонов, ультразвуковых параметров, доплерометрии, а также этапов формирования органов половой системы плода. Выявлены нарушения гормонального гомеостаза и маточно-плацентарно-плодового кровотока в 30-34 недели гестации после стандартного лечения угрожающего выкидыша, которые отражаются на сроках миграции яичек в мошонку плода и приводят к уменьшению объема тестикул плода.

Впервые определены корреляционные связи между интенсивностью синтеза стероидных гормонов в 30-34 недели и объемом яичек плода при пролонгировании беременности после угрожающего выкидыша.

Доказано, что стандартное лечение угрожающего выкидыша сопровождается развитием плацентарной недостаточности, увеличивая частоту осложнений беременности, преждевременных родов, неонатальной смертности, а также заболеваемости новорожденных, с нарушением гипофизарно-гонадной регуляции и снижением функции тестикул.

Впервые установлено, что длительное применение препаратов прогестерона у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола способствует эффективной и безопасной коррекции гормональных и гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод», снижает

частоту хронической плацентарной недостаточности и преждевременных родов, не оказывает негативного влияния на этапы формирования и размеры половых органов плода, предотвращая тем самым патологическое течение мини-пубертата у мальчиков.

Впервые предложен способ пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата по определению объема яичек плода мужского пола при сроке гестации 32-34 недели (патент на изобретение № 2526268 от 20.08.2014 г.).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выделение и знание особенностей течения беременности и родов при вынашивании плода мужского пола, в совокупности с детально собранным анамнезом, может помочь практикующему акушеру-гинекологу выбрать адекватный объем обследования и лечения женщин при возникновении симптомов угрожающего выкидыша, что уменьшит риск преждевременных родов.

Внедрение в практику дифференцированной акушерской тактики при ведении беременных с плодом мужского пола, основанной на длительном применении препаратов прогестерона после купирования симптомов угрожающего выкидыша, снижает частоту развития плацентарной недостаточности в 15 раз, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов в 10 раз, создавая благоприятные условия для развития плода, формирования органов его половой системы и предотвращая патологическое течение мини-пубертата у мальчиков в неонатальном периоде.

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

1. Течение беременности при преждевременных родах плодом мужского пола в сравнении с альтернативным плодом чаще ассоциируется с угрожающим выкидышем (50,2% – в 1,5 раза), многоводием (16,1% – в 1,5 раза), истмико-цервикальной недостаточностью (6,7% – в 1,4 раза), презкламписией (50,4% – в 1,8 раза), преждевременной отслойкой плаценты (5,8% – в 1,3 раза), антенатальной гибелью плода (4,6% – в 1,3 раза), преждевременным разрывом плодных оболочек (40,1% – в 1,3 раза), анемией (60,7% – в 1,5 раза) и ОРВИ (22,2% – в 1,4 раза), увеличивая риск очень ранних (в 1,3 раза) и ранних преждевременных родов (в 1,7 раза), что приводит к повышению перинатальной смертности до 82,4‰, а неонатальной – до 51,7‰.

2. Стандартное лечение угрожающего выкидыша при вынашивании плода мужского пола и пролонгировании беременности способствует увеличению частоты осложнений гестации, преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности в неонатальном периоде за счет формирования хронической (81,8%) и развития острой (6,8%) плацентарной недостаточности, основными проявлениями которой являются нарушения гормонального гомеостаза и маточно-плацентарно-плодового кровотока в сроки 30-34 недели, что отражается на сроках миграции яичек в мошонку плода и приводит к уменьшению объема тестикул, повышая вероятность патологии мини-пубертата у новорожденных мальчиков.

3. Доказана клиническая и лабораторно-инструментальная эффективность

использования дифференцированной акушерской тактики при ведении беременных с плодом мужского пола, основанной на длительном применении препаратов прогестерона после купирования симптомов угрожающего выкидыша, что позволяет снизить частоту фетоплацентарной недостаточности в 15 раз, угрожающего прерывания беременности и преждевременных родов в 10 раз, создать благоприятные условия для развития плода и формирования органов половой системы, предотвращая случаи неонатальной летальности и патологического течения мини-пубертата у мальчиков.

### **Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения**

Результаты диссертационной работы внедрены в практику акушерско-гинекологических отделений ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» и ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» г. Саратов. Материалы диссертации используются в учебном процессе, лекционном курсе, на практических занятиях кафедр акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

### **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Федеральном конгрессе с международным участием «Сексуальное здоровье мужчины. Текущие интересы науки и здравоохранения» (Ростов-на-Дону, 26-27 сентября, 2013); Научной сессии СГМУ, посвященной Дню российской науки (Саратов, 28 ноября, 2013); VI Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 19-20 апреля, 2018); VII Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 18-19 апреля, 2019).

В завершеном виде диссертационная работа доложена и обсуждена «18» июня 2019 года на заседании проблемной комиссии по проблемам материнства и детства ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором разработан дизайн исследования, проанализированы и обобщены литературные данные по рассматриваемой проблеме. Самостоятельно проанализированы 1831 истории родов, включенных в ретроспективное исследование. Лично или при непосредственном участии автора проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 107 женщин с угрожающим выкидышем и 80 здоровых беременных. Автор участвовала в обследовании и лечении, осуществляла динамический контроль в течение всего срока гестации, заполняла специально разработанные учетные формы и клинические карты. В соавторстве разработала и оформила патент на способ пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата по определению объема яичек плода мужского пола при сроке гестации 32-34 недели, апробированного в данной работе. Автором лично проведена статистическая обработка обобщенного материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

## Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ. Получен патент на изобретение RU № 2526268 «Способ пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата у мальчиков» от 20.08.2014 г.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 разделов главы собственных наблюдений, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 34 рисунками. Список литературы включает 118 отечественных и 121 иностранных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в период с 2014 по 2018 гг. на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского и лечебной базе ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8».

Для решения поставленных задач, в соответствии с целью, наша работа проводилась в несколько этапов (рис. 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

На I этапе проведен ретроспективный анализ историй срочных (n=420) и преждевременных родов (ПР) при сроках гестации 22-36,6 недель (n=1411) за 2014-2016 гг. по данным Перинатального Центра ГУЗ «Саратовская Городская клиническая больница № 8». В зависимости от половой принадлежности плода



весь массив историй был разделен на 4 группы. В 1 ретроспективную группу (n=789) вошли пациентки, роды которых закончились рождением мальчиков в сроки от 22 до 36,6 недель, во 2 группе ПР завершились рождением девочек (n=622). В 3 и 4 контрольные группы включены женщины, беременность которых завершилась срочными родами плодами мужского (n=216) и женского пола (n=204), соответственно. Анализ историй родов включал в себя изучение гинекологического и акушерского анамнезов, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, особенностей течения настоящей беременности и родов. Перинатальные исходы оценивались на основании показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

II этап работы был посвящен изучению особенностей функционирования системы «мать-плацента-плод» при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели в зависимости от пола плода, особенностей течения беременности и проводимой терапии угрожающего выкидыша. Материалом для исследования стали 107 беременных с плодом мужского пола, беременность которых осложнилась угрозой прерывания в I триместре (1 и 2 группы) и 80 женщин с физиологическим течением гестации и срочными родами, с плодами мужского (3 группа) и женского пола (4 группа).

**Критериями включения** в 1 и 2 группы являлись: одноплодная беременность плодом мужского пола при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели, наличие в анамнезе клинических и ультразвуковых признаков угрожающего выкидыша; в 3 и 4 контрольные группы – одноплодная физиологически протекающая беременность при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели, которая закончилась срочными родами.

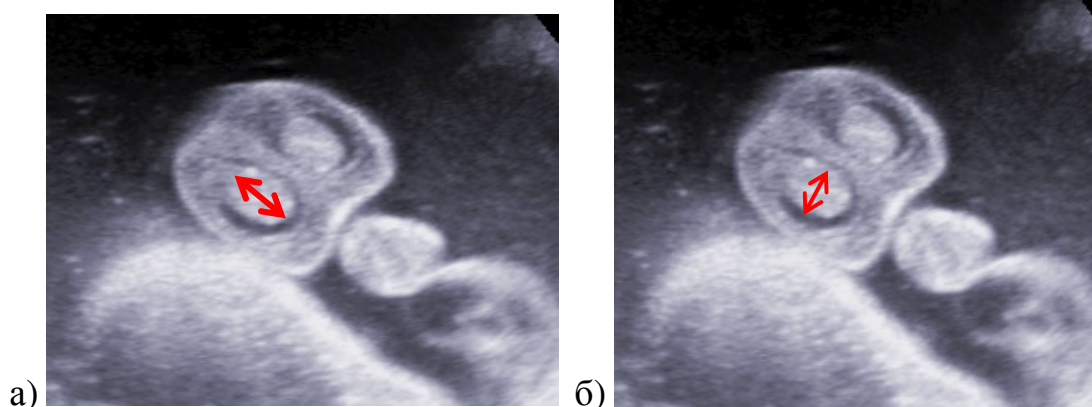
**Критериями исключения** из обследования во всех группах стали: беременность многоплодная или наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий, сочетание беременности с выраженной генитальной и/или экстрагенитальной патологией, наличие эндокринопатий у матери, выявление врожденных пороков развития у плода.

В зависимости от проводимой терапии угрожающего выкидыша были выделены 1 основная группа (n=63) и 2 группа сравнения (n=44). Пациентки 1 основной группы, помимо стандартной терапии угрожающего выкидыша, дополнительно и длительно (до 34 недель гестации) получали препараты прогестерона (дидрогестерон – в дозе от 20 до 60 мг или микронизированный прогестерон – 200-600 мг, в зависимости от клинических проявлений). Во 2 группе сравнения лечение клинических симптомов угрожающего прерывания беременности в I триместре ограничивалось в условиях стационара только назначением спазмолитической (дротаверина гидрохлорид 40-80 мг внутримышечно) и гемостатической (транексамовая кислота внутрь по 250-500 мг 3 раза в день) терапии в течение 5-7 дней, а препараты прогестерона в этой группе использовались лишь у 18 из этих женщин (40,9%), при этом продолжительность их приема варьировала от 7 дней до 2-3 недель.

Беременным во всех группах проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование, в соответствии с приказом № 572н. Дополнительно в план диагностических мероприятий были включены:

исследование гормонального фона у беременных при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели по определению концентрации прогестерона (П), эстрадиола (Э), кортизола (К) и тестостерона (Т) в периферической венозной крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), с применением коммерческих наборов фирмы Хема (РФ). Учет результатов осуществляли на фотометре 680 Microplate Reader (производитель Bio-Rad, РФ). Для выполнения гормонального скрининга у новорожденных мальчиков в возрасте 2 месяцев использовали кровь из кубитальной вены в объеме 3 мл. Содержания общего тестостерона (Т) в сыворотке крови детей определяли методом прямого твердофазного ИФА на фотометре 680 Microplate Reader (производитель Bio-Rad, РФ), используя коммерческие наборы фирмы Хема (РФ). Для изучения уровней гонадотропных гормонов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) применяли набор реагентов ЗАО «ДРГ Техсистемс» (РФ) и анализатор Stat Fax (США).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией осуществляли на аппаратах: Samsung Medison Accuvix XG (Корея) с применением конвексного датчика С2-6IC, 2-6 МГц и внутриволостного датчика VR5-9, 5-9 МГц и цифровом ультразвуковом сканере премиум-класса Voluson E8 (GE Healthcare) с использованием конвексных датчиков С1-5-D с частотой 2-5 МГц, 4D RAB6-D с частотой 2-8 МГц и внутриволостного датчика IC5-9-D с частотой 4-9 МГц. При УЗИ оценивали соответствие размеров плода сроку беременности; локализацию, толщину и степень зрелости плаценты; количество околоплодных вод; измеряли длину шейки матки, при доплерометрии у всех беременных изучали особенности маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков по определению индекса резистентности (IR), систолодиастолического отношения (S/D) и пульсационного индекса (PI) в маточных артериях и артерии пуповины. В сроки гестации с 20 по 34 недели у беременных с плодом мужского пола в динамике дополнительно определяли особенности развития органов половой системы плода (измеряли размеры половых органов и сроки миграции яичек плода в мошонку) (рис. 2). Объем мошонки и яичек плода рассчитывали по формуле:  $V=0,523 \times n \times c^2$ , где n, c – соответственно, длина и толщина в мм, а 0,523 – постоянный коэффициент.



**Рисунок 2. Эхограмма половых органов плода мужского пола при сроке гестации 32 недели: измерение размеров яичка плода: а) - длина яичка, б) - толщина яичка.**

Морфологическое исследование плацент выполняли по методике А.П. Милованова (1999).

Для математической обработки полученных результатов исследования использованы пакеты Statistica 7.0, SPSS 17, а также статистические функции MS Excel'2013. Для установления значимых различий нормально распределенных показателей применялся t-критерий Стьюдента. Для показателей, представленных в порядковой шкале, применялись критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и критерий Вилкоксона (для зависимых выборок). Достоверность различий частот изучаемых признаков оценивалась с помощью t-теста. Мера линейной связи оценивалась с помощью коэффициентов корреляции. Различия принимались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

III этап исследования посвящен оценке эффективности разработанного алгоритма дифференцированной акушерской тактики при ведении беременных с плодом мужского пола и угрожающим выкидышем на ранних сроках. Кроме того, на данном этапе работы мы провели гормональное обследование 125 новорожденных мальчиков в возрасте 2 месяцев (с письменного согласия родителей) для оценки функционального состояния гипофиза и половых желез в период мини-пубертата в зависимости от особенностей течения беременности и проводимого лечения: в 1 основной группе – 59 (в том числе 4 недоношенных младенца), во 2 группе сравнения – 41 (недоношенных – 23) и в 3 контрольной группе – 25 доношенных детей.

### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Результаты проведенного ретроспективного анализа за трехлетний период (с 2014 по 2016 гг.) показали, что риск ПР при вынашивании плода мужского пола ( $n=789$ ; 55,9%) возрастает в 1,3 раза в сравнении с альтернативным плодом ( $n=622$ ; 44,1%). Полученные данные согласуются с мнением большинства исследователей о влиянии пола плода на течение и исход беременности (Кабанова М.А. и соавт., 2011; Колесникова Н.Б. и соавт., 2011; Линде В.А. и соавт., 2012; Боташева Т.Л. и соавт., 2014; Хлопоница А.В. и соавт., 2018; Saif Z. et al., 2015; Bublitz M.H. et al., 2016; Hill J. et al., 2019; Lin Y.J. et al., 2019; Stojanovska V. et al., 2019). Нами установлено увеличение вероятности очень ранних (в 1,3 раза) и ранних ПР (в 1,7 раза) у матерей мальчиков с рождением детей с экстремально низкой (до 1000 г) и очень низкой (до 1500 г) массой тела. В то же время, Т. Štimac и соавт. (2019) не выявили связи частоты ПР с половой принадлежностью вынашиваемого плода. Однако авторы признали некоторое увеличение заболеваемости недоношенных новорожденных мужского пола в сравнении с девочками, рожденными в аналогичные сроки гестации, объясняя этот факт повышением общего количества беременных с мужским плодом. По нашим данным у недоношенных мальчиков удельный вес развития РДС возрастает в 1,8 раза, внутриутробной пневмонии – в 1,4 раза, гипоксически-геморрагического поражения ЦНС (ВЖК) – в 1,3 раза, что способствовало повышению показателей перинатальной смертности до 82,4‰ (в 1,4 раза), а неонатальной – до 51,7‰ (в 1,5 раза) по отношению к показателям в группе

недоношенных девочек. Существующие отечественные и зарубежные литературные источники также свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе по показателям перинатальной заболеваемости и смертности среди младенцев мужского пола, рожденных преждевременно, в то время, как у недоношенных девочек шансы на выживаемость более высокие (Кабанова М.А. и соавт., 2011; Колесникова Н.Б. и соавт., 2011; Мальгина Г.Б. и соавт., 2016; Nayeri U.A. et al., 2018; Teoh P.J. et al., 2018; Rosa M.J. et al., 2019; Stojanovska V. et al., 2019).

Детальный анализ анамнеза на I этапе выполнения работы позволил нам еще раз уточнить факторы риска ПР, при этом мы не выявили значимых различий изучаемых параметров анамнеза беременных в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода. Средний возраст у матерей недоношенных мальчиков и девочек не имел существенных отличий и соответствовал в 1 группе –  $26,4 \pm 7,27$ , во 2 группе –  $26,7 \pm 5,24$  годам. По социальному положению среди пациенток с ПР преобладали неработающие и студентки, суммарно в группах 64,4 и 67%. В то же время, зарубежные источники утверждают, что при ПР возрастные критерии беременных несколько выше, а риск досрочного завершения гестации увеличивается среди работающих женщин (Park C. et al., 2018; Cho G.J. et al., 2019). Большею половиной беременных независимо от пола плода предстояли повторные роды, а ПР в анамнезе прослеживались только в 1 и 2 группах (соответственно  $16,1 \pm 0,23$  и  $17,2 \pm 0,69\%$ ), что подтверждает весомое значение этого фактора риска и согласуется с ранее опубликованными работами (Сухих Г.Т. и соавт., 2011; Анчева И.А., 2017; Белоусова В.С. и соавт., 2018; Девятова Е.А. и соавт., 2018; Сухих Г.Т. и соавт., 2018; Cho G.J. et al., 2019; Patel S.S. et al., 2019).

Среди факторов риска ПР необходимо выделить и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. По нашим данным в группах пациенток с ПР удельный вес перенесенных абортс превышал показатели контрольных групп более, чем в 2 раза, хронических воспалительных заболеваний половых органов – в 4-5 раз, доброкачественной цервикальной патологии – в 2,7 раза, бесплодия – в 3-4 раза, миомы матки – в 2 раза.

Кроме того, по мнению многих ученых снижение индекса соматического здоровья беременных значительно увеличивает риск различных осложнений гестации и ПР (Проклова Г. и соавт., 2017; Батырева Н.В. и соавт., 2018; Ветров В.В. и соавт., 2018; Романовская А.В. и соавт., 2018; Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2018; Faucett A.M. et al., 2016; Dautt-Leyva J.G. et al., 2018; Stryuk R.I. et al., 2018; Fitzpatrick A. et al., 2019; Lee K.S. et al., 2019). По результатам нашего исследования среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у пациенток с ПР превалировали очаги хронической инфекции: частота хронического тонзиллита в 1 и 2 группах превышала показатели контрольных групп в 5 раз и более; хронического пиелонефрита – в 3-4 раза, заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрита, холецистита, панкреатита) – в 1,5-2 раза. Практически у каждой пятой женщины с ПР диагностированы: патология щитовидной железы (до 23%), заболевания сердечно-сосудистой системы (вегетососудистая дистония, хроническая артериальная гипертензия – до 21%) и ожирение (до 20%). Следует отметить, что при сравнительной оценке частоты

встречаемости соматической, генитальной патологии и отягощенного акушерского анамнеза в группах пациенток с преждевременными и срочными родами мы не обнаружили значимой разницы параметров с учетом пола плода, что свидетельствует об отсутствии влияний особенностей акушерско-гинекологического анамнеза и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний на формирование половой принадлежности будущего ребенка.

Совершенно другая ситуация была нами установлена при сравнении особенностей течения и исходов беременностей в зависимости от пола вынашиваемого плода. ПР плодом мужского пола достоверно чаще ассоциировались, в сравнении с альтернативным плодом, с угрожающим выкидышем (50,2% – в 1,5 раза), многоводием (16,1% – в 1,5 раза), истмико-цервикальной недостаточностью (6,7% – в 1,4 раза), преэклампсией (50,4% – в 1,8 раза), преждевременной отслойкой плаценты (5,8% – в 1,3 раза), антенатальной гибелью плода (4,6% – в 1,3 раза), преждевременным разрывом плодных оболочек (40,1% – в 1,3 раза), анемией (60,7% – в 1,5 раза) и ОРВИ (22,2% – в 1,4 раза). Похожие результаты, свидетельствующие об увеличении удельного веса осложнений гестации у матерей мальчиков, опубликованы в работах М.А. Кабановой и соавт. (2011) и Т.Л. Боташевой и соавт. (2016). Однако, в своем исследовании Р.Д. Теон и соавт. (2018) не обнаружили статистической разницы в частоте развития акушерской патологии с учетом половой принадлежности плода, но констатировали повышение спонтанных ПР у беременных с плодами мужского пола, которые относились к низкой группе риска.

На увеличение оперативного родоразрешения при ПР указывают многие источники литературы (Стрижаков А.Н. и соавт., 2015; Керчелаева С.Б. и соавт., 2015; Анчева И.А., 2017; Курочка М.П. и соавт., 2018; Сухих Г.Т. и соавт., 2018; Sangkomkarnhang U. et al., 2011; Kanmaz A.G. et al., 2019; Sung J.H. et al., 2019). По нашим данным КС при ПР выполнялось в 2 раза чаще, при этом удельный вес операций у пациенток с ПР и плодом мужского пола (73,6%) незначительно превышал показатель при альтернативном плоде (69,9%). Однако, среди показаний к операции КС у пациенток с ПР и плодом мужского пола в сравнении с альтернативным плодом с большей частотой были выставлены: тяжелая преэклампсия (26,2% против 21,6%), острый дистресс плода (14,8% против 9,0%) и кровотечение при отслойке плаценты (7,3% против 6,7%). Несмотря на отсутствие статистических различий в частоте развития аномалий родовой деятельности при ПР с учетом пола плода, у матерей мальчиков в 1,6 раза чаще регистрировались быстрые и стремительные роды (22,5%), а у матерей девочек – в 1,3 раза больше наблюдалась дискоординация маточных сокращений (48,2%). В то время, как слабость родовой деятельности при ПР независимо от пола плода фиксировалась практически с одинаковой частотой, соответственно: 39,2 и 37,6%. В доступной литературе имеются единичные публикации, в которых указано значение гендерного влияния плодового фактора на частоту возникновений различных нарушений родовой деятельности (Кабанова М.А. и соавт., 2011; Rosa M.J. et al., 2019). В исследовании М.А. Кабановой и соавт. (2011) отмечено, что роды при вынашивании плода женского

пола чаще заканчиваются оперативным путем в связи с высокой частотой аномалий родовой деятельности в виде дискоординации, а у женщин с плодом мужского пола, помимо возрастания ПР, преобладают нарушения сократительной функции матки по типу чрезмерной родовой деятельности.

Полученные сведения на I этапе выполнения работы позволили нам не только уточнить факторы риска ПР и установить роль половой принадлежности плода в развитии акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, но и подтвердили актуальность поставленной цели. Учитывая преобладание ПР при вынашивании мальчиков, а также высокую частоту развития симптомов угрозы прерывания в I триместре у этого контингента беременных, для решения следующих задач мы провели комплексное изучение особенностей функциональной системы «мать-плацента-плод» в зависимости от способа лечения угрожающего выкидыша у беременных с плодом мужского пола (II этап исследования).

Мы впервые провели сравнительный анализ динамики (в 18-21 и 30-34 недели) стероидных гормонов (П, Э, К и Т) у беременных с плодом мужского пола в зависимости от способа лечения угрожающего выкидыша (табл.1).

**Таблица 1. Концентрация стероидных гормонов в сыворотке крови беременных женщин при сроках гестации 18-21 и 30-34 недели**

Исследуемый показатель	Срок гестации	1 основная группа (n=63)	2 группа сравнения (n=44)	3 контрольная группа (n=40)	4 контрольная группа (n=40)
Прогестерон (нг/мл)	18-21 нед	88,47 ± 4,10	81,51 ± 5,62	87,68 ± 5,35	90,21 ± 4,23
	<b>p<sub>1-2</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &gt; 0,05</b>				
	30-34 нед	123,74 ± 2,63*	95,92 ± 3,24	120,83 ± 7,51*	132,33 ± 6,85*
<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &gt; 0,05</b>					
Эстрадиол (нг/мл)	18-21 нед	10,76 ± 1,25	12,92 ± 1,37	10,93 ± 1,22	11,81 ± 1,34
	<b>p<sub>1-2</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &gt; 0,05</b>				
	30-34 нед	13,68 ± 1,24*	17,84 ± 1,36*	14,22 ± 1,10*	15,44 ± 1,42*
<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &gt; 0,05</b>					
Кортизол (нг/мл)	18-21 нед	227,16 ± 8,5	249,97 ± 9,3	215,49 ± 8,2	171,03 ± 6,4
	<b>p<sub>1-2</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &lt; 0,05</b>				
	30-34 нед	262,71 ± 8,5	343,63 ± 10,1*	256,43 ± 9,2	203,52 ± 7,4
<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &lt; 0,05</b>					
Тестостерон (нг/мл)	18-21 нед	1,15 ± 0,5	1,14 ± 0,4	1,17 ± 0,6	0,85 ± 0,04
	<b>p<sub>1-2</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &lt; 0,05</b>				
	30-34 нед	2,77 ± 0,10*	2,15 ± 0,11*	2,80 ± 0,13*	2,04 ± 0,19*
<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,05; p<sub>1-3</sub> &gt; 0,05; p<sub>1-4</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-3</sub> &lt; 0,05; p<sub>2-4</sub> &gt; 0,05; p<sub>3-4</sub> &lt; 0,05</b>					

Примечания: \* – различия показателей в сравнении с показателем предыдущего срока гестации достоверны, p<0,05.

Установлено, что применение стандартных подходов при лечении клинических симптомов угрожающего выкидыша приводит к нарушениям гормонального гомеостаза при условии пролонгирования беременности с

плодом мужского пола в период 30-34 недели, которые сопровождаются увеличением (в 1,3 раза) концентрации Э и К на фоне снижения (в 1,3 раза) П и Т в сравнении с показателями женщин с физиологическим течением гестации и плодом мужского пола. Тенденцию к таким изменениям синтеза стероидных гормонов в сыворотке крови беременных 2 группы сравнения мы обнаружили уже в период 18-21 недели, но при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий у матерей мальчиков.

Не вызывает сомнений, что синтез и секреция стероидных гормонов играют важное значение в период гестации и развитии плода (García-Blanco A. et al., 2017; Lek S.M. et al., 2017; Adamcová K. et al., 2018; Laskarin G. et al., 2018; Anelli G.M. et al., 2019; Meakin A.S. et al., 2019; Mitsui T. et al., 2019). В настоящее время существует огромное количество работ, доказывающих значение дефицита П и высоких концентраций Э и К в патогенезе угрожающего прерывания беременности, инициации родовой деятельности и ПР, что согласуется с нашими данными (Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2015; Boza A. et al., 2016; García-Blanco A. et al., 2017; Hübner S. et al., 2017; Lek S.M. et al., 2017; Xu Q. et al., 2017; Carp HJA. et al., 2018; Laskarin G. et al., 2018; Shehata NAA. et al., 2018; Whittaker P.G. et al., 2018). В своей публикации С.W. Ку и соавт. (2018) убедительно доказали, что уменьшение П на ранних сроках гестации ассоциируется с угрожающим абортom и последующим полным выкидышем на 16 неделе беременности. В то же время ученые американского университета (штат Иллинойс) в своем экспериментальном исследовании при моделировании на мышцах бактериально индуцированных ПР не обнаружили снижения уровня П в сыворотке крови (Filipovich Y. et al., 2016).

Кроме того, нарушение синтеза П и Э считают одним из маркеров формирования плацентарной недостаточности и задержки роста плода (Саргсян О.Д. и соавт., 2014; Романовская А.В. и соавт., 2018; Wang H. et al., 2019). По мнению G.M. Anelli и соавт. (2019) увеличение Э в сыворотке крови беременных коррелирует с меньшим весом плода при рождении. Изучение особенностей гормонального фона в зависимости от половой принадлежности вынашиваемого плода при физиологическом и осложненном течении гестации ранее было проведено О.Д. Саргсян и соавт. (2014). Авторами выявлено уменьшение содержания П и эстриола в сыворотке крови беременных с плацентарной недостаточностью, при этом более значимое снижение этих гормонов выявлено у женщин с плодами мужского пола, в то время, как уровень К у матерей мальчиков превышал значение гормона в группе альтернативным плодом. По нашим данным при физиологическом течении беременности концентрации П и Э у беременных с плодом женского пола в периоды исследования незначительно превышали аналогичные показатели здоровых беременных с плодом мужского пола. А содержание К в крови матерей мальчиков возрастало по отношению к параметру беременных с альтернативным плодом в 1,3 раза. Следует отметить, что изучению роли стрессорных гормонов при физиологическом течении и осложнениях гестации уделено особое внимание (Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2018; Hoffman M.C. et al., 2017; Xu Q. et al., 2017; Adamcová K. et al., 2018). В исследовании S.J. Cherak

и соавт. (2018) установлена отрицательная зависимость между уровнем К матери и весом новорожденных детей. Значительное увеличение К в сыворотке крови женщин, получавших стандартное лечение угрожающего выкидыша, по нашему мнению, можно объяснить не только формированием плацентарной недостаточности и рецидивом признаков угрожающего прерывания беременности, но и проявлением признаков страдания плода.

К сожалению, в доступной литературе существует очень малое количество публикаций, посвященных определению значения Т в патогенезе осложнений гестационного процесса и его влиянию на развитие плода. На сегодняшний день доказано, что именно Т принадлежит критическая роль в регуляции женской репродукции (Калинченко С.Ю. и соавт., 2015; Prizant N. et al., 2014). Также известно, что при физиологическом течении беременности уровень эндогенного Т может повышаться в 2,5-4 раза в сравнении с исходными данными, при этом буфером для избыточной диффузии гормона является плацента. В своей работе В. Trabert et al. (2016) выявили прямую корреляционную зависимость содержания Т и Э у беременных с плодом мужского пола с весом плацентарной ткани, при этом авторы не обнаружили тесной взаимосвязи толщины плаценты и веса плода с уровнем этих гормонов. В то же время, Т является одним из основных мужских половых гормонов, адекватные концентрации которого крайне важны на всех этапах развития и формирования мужского организма (Mitsui T. et al., 2019; Olmos-Ortiz A. et al., 2019).

Результаты нашего исследования при физиологическом течении гестации показали более высокие значения Т в крови матерей мальчиков – в 1,4 раза превышающие показатель у беременных с альтернативным плодом. При осложненном течении гестации в I триместре, независимо от варианта проводимой терапии, в 18-21 недели уровень гормона не имел значимых отличий от нормативных данных. В то же время при сроке 30-34 недели у беременных, получавших стандартную терапию угрожающего выкидыша, констатировано достоверное снижение Т (в 1,3 раза) по отношению к аналогичному показателю здоровых беременных с плодом мужского пола, при этом полученное значение было сопоставимо с результатом гормона в группе беременных с альтернативным плодом. По нашему мнению, снижение Т у беременных с плодом мужского пола после лечения угрожающего выкидыша обусловлено как плацентарной дисфункцией, так и отклонениями в развитии и формировании половой системы плода (Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2019; Jain V.G. et al., 2018). В экспериментальной работе N. Vaga и соавт. (2018) показано, что уменьшение Т в крови мышей привело к самопроизвольным выкидышам и негативно отразилось на развитии плода мужского пола.

Длительное использование препаратов прогестерона после угрожающего выкидыша в 1 основной группе позволило восполнить дефицит эндогенного П и предотвратить нарушения синтеза других стероидных гормонов при пролонгировании беременности во все сроки обследования, создавая благоприятные условия для развития плода мужского пола. Полученные результаты согласуются с мнением большинства ученых о позитивном эффекте



использования различных препаратов прогестерона при лечении угрожающего выкидыша и невынашивании беременности (Дивакова Т.С. и соавт., 2014; Каткова Н.Ю. и соавт., 2017; Кан Н.Е. и соавт., 2018; Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2018; Tremblay Y. et al., 2013; Grujićić D. et al., 2016; Garratt D. et al., 2017; Wang S. et al., 2017; Boiko V.I. et al., 2018; Siew JY.S. et al., 2018; Wang X.X. et al., 2019). В то же время, в доступной нам литературе мы не нашли сведений о влиянии препаратов прогестерона на процесс формирования органов половой системы плода мужского пола.

Сравнительный анализ параметров фетометрии при УЗИ в сроки 18-21 и 30-34 недели свидетельствовал о достоверном их увеличении в динамике во всех группах. Однако, несмотря на отсутствие значимой разницы межгрупповых параметров фетометрии, только у беременных с плодом мужского пола, получавших стандартное лечение угрожающего выкидыша, при сроках гестации 30-34 недели была диагностирована задержка роста плода (ЗРП) I степени в 20,5% наблюдений. Кроме того, в этой группе в 30-34 недели установлено возрастание индексов периферического сопротивления в маточных артериях, снижение ИАЖ и укорочение шейки матки, что привело к нарушениям маточно-плацентарно-плодового кровотока у 59,1% женщин, истончению плаценты – у 20,45% и преждевременному ее созреванию – у 18,2%. Согласно проведенных ранее исследований, возникновение симптомов угрожающего выкидыша оказывает негативное влияние на изменения качественных параметров гемодинамики в маточных артериях (Ланкина Л.Ш. и соавт., 2016; Oloyede O.A. et al., 2013; Afrakhteh M. et al., 2014). Вместе с тем, S. Olgan и соавт. (2016) рекомендуют использовать увеличение индекса резистентности маточных артерий в качестве прогностического маркера преждевременных родов.

Назначение препаратов прогестерона в нашем исследовании в комплексе стандартных лечебных мероприятий осложнений гестации I триместра и длительное их применение при пролонгировании беременности позволило снизить частоту ПСП – в 3,8 раза, нарушений гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» в 12,3 раза, а также предотвратить укорочение шейки матки и снизить риск ЗРП мужского пола до нуля.

Уникальные данные были получены нами при динамическом изучении процесса формирования органов половой системы плодов мужского пола. При физиологическом течении беременности измерение параметров мошонки, полового члена и тестикул плода свидетельствовало о прогрессирующем увеличении их размеров в зависимости от срока гестации (Чехонацкая М.Л. и соавт., 2018). Процесс миграции яичек плода в мошонку в норме начинается с 27,4 недель, наиболее активно происходит – с 29 по 32 недели, а заканчивается – к 34 недели (рис. 3). Стандартное лечение угрожающего выкидыша в I триместре непосредственно отражалось не только на сроках миграции яичек в мошонку плода, но и способствовало достоверному уменьшению объема правого яичка плода в 1,4 раза (до  $217,88 \pm 3,23 \text{ мм}^3$ ), а левого – в 1,3 раза (до  $220,03 \pm 3,63 \text{ мм}^3$ ) по отношению к контрольным значениям, соответственно:  $303,24 \pm 4,28$  и  $295,56 \pm 4,51 \text{ мм}^3$  (рис. 4).

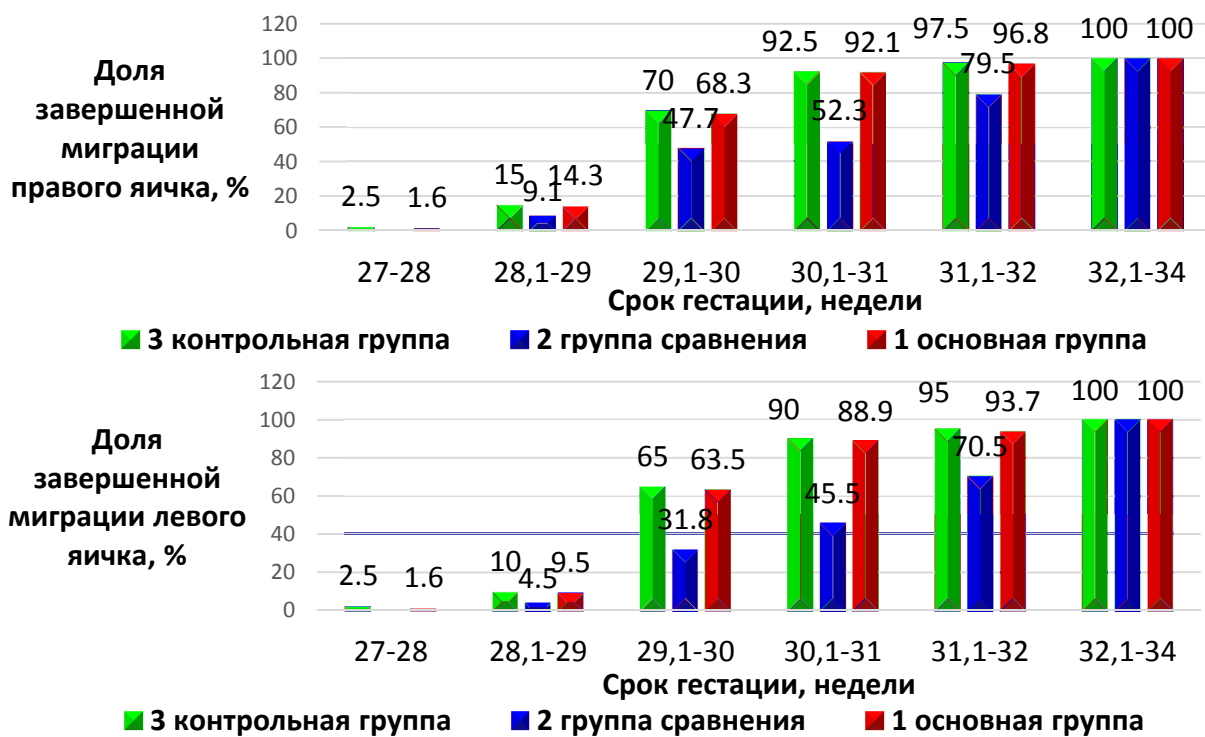


Рисунок 3. Динамика миграции яичек плода в мошонку.

Длительное использование препаратов прогестерона у беременных, вынашивающих мальчиков, по результатам нашего исследования, не оказывало отрицательного влияния ни на этапы формирования, ни на размеры половых органов плодов мужского пола.

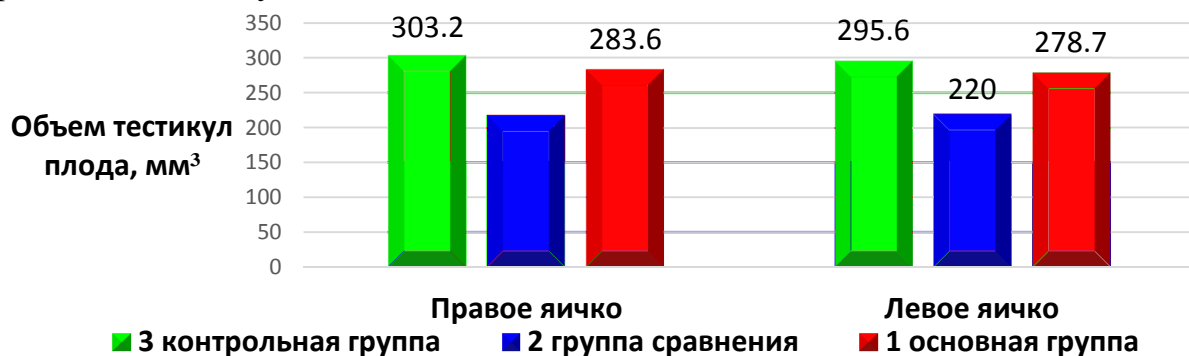


Рисунок 4. Объем тестикул плода при сроке гестации 32-34 недели в группах обследуемых женщин.

Для доказательства наличия или отсутствия причинно-следственных взаимоотношений каких-либо признаков, а также выявления конкретных математических зависимостей мы провели расчет коэффициентов корреляции, позволяющих определить влияние нарушений синтеза стероидных гормонов на интенсивность роста тестикул плода при различных вариантах лечения угрожающего выкидыша. При физиологическом течении гестации и в 1 основной группе мы не обнаружили сильных и средних коррелятивных связей между исследуемыми параметрами. Коэффициенты корреляции не превышали 0,205 и 0,246. Можно предположить, что гибкость слабых ненадежных связей помогает здоровому организму беременной и пациенткам, получающим

длительную поддержку препаратами прогестерона после угрожающего выкидыша, сохранить широкий диапазон ответных реакций на изменения гормонального гомеостаза.

Данные корреляционного анализа в группе при стандартном ведении беременных с клиникой угрожающего выкидыша показали существование достоверной положительной связи между объемом тестикул плода и содержанием П ( $r=0,515$ ;  $p<0,02$ ). Усиление прямой корреляционной зависимости установлено между изучаемым параметром орхиметрии и уровнем Т ( $r=0,527$ ;  $p<0,05$ ). Обратные взаимоотношения средней силы во 2 группе сравнения констатированы между объемом правого яичка плода и концентрацией Э ( $r=-0,498$ ;  $p<0,02$ ), а также с уровнем К в сыворотке крови беременных ( $r=-0,566$ ;  $p<0,05$ ).

На основании результатов корреляционного анализа было доказано негативное влияние гормональной дисфункции после стандартного лечения угрожающего выкидыша на процесс формирования тестикул плода: прогрессирующее снижение П и Т, увеличение концентраций Э и К будут способствовать замедлению роста объема яичек плода. С другой стороны, дополнительное и длительное применение препаратов прогестерона, после купирования симптомов угрожающего выкидыша, позволяет предотвратить нарушения синтеза стероидных гормонов и отрицательные последствия на процесс формирования органов половой системы, что подтверждалось отсутствием достоверных взаимосвязей изучаемых параметров в 1 основной группе.

На III этапе своей работы мы провели сравнительный анализ течения и исходов беременности и родов у женщин, в зависимости от проводимой терапии угрожающего выкидыша. Было установлено, что использование стандартных подходов при лечении угрожающего выкидыша приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности у 81,8% беременных и осложняется острой недостаточностью плаценты в 6,8% случаев.

В публикации G. Chistyakova и соавт. (2016), а также L.P. Liu и соавт. (2018) показана связь угрожающего выкидыша с плацентарной недостаточностью и высоким риском спонтанного выкидыша и очень ранних ПР. Основными проявлениями плацентарной дисфункции в нашем исследовании у беременных 2 группы сравнения были: угроза прерывания во II половине гестации (до 63,6%), ИЦН (до 27,3%), преэклампсия (до 52,3%, в том числе тяжелая –15,9%), гестационная артериальная гипертензия (до 11,4%), ЗРП (до 20,4%), маловодие (до 9,1%), ПРПО (до 40,9%) (рис. 5). Развитие данных осложнений в течении беременности привело к увеличению частоты ПР до 63,6%, повышая заболеваемость новорожденных мальчиков, а также показатели перинатальной (до 22,7‰) и неонатальной (до 45,5‰) смертности среди них. Следует отметить, что даже дополнительное назначение препаратов прогестерона беременным этой группы, при диагностике у них ИЦН, не оказало существенного влияния на сроки родоразрешения. Аналогичные результаты, свидетельствующие о недостаточном эффекте использования вагинальных

форм прогестерона после 28 недель гестации при многоплодной беременности, получены О.М. Shabaan и соавт. (2018).

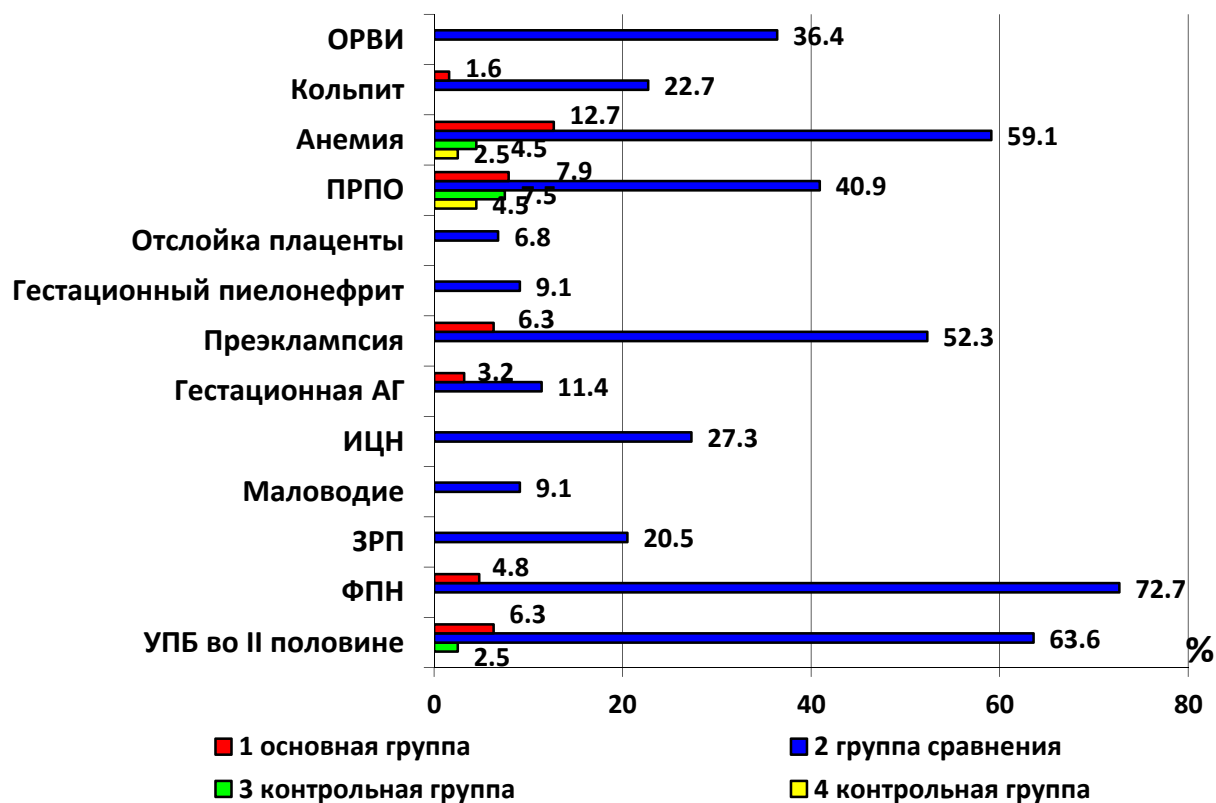


Рисунок 5. Особенности течения беременности в группах.

Применение дифференцированной акушерской тактики, основанной на длительном применении препаратов прогестерона (до 34 недель) после купирования симптомов угрожающего выкидыша, позволило нам эффективно предотвратить гормональный дисбаланс и нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока, создавая благоприятные условия для формирования нормальной структуры плацентарной ткани (до 93,7%) и пролонгирования беременности, снижая риск ПР в 10 раз, а летальность новорожденных – до нуля.

Кроме того, результаты гормонального обследования новорожденных в период мини-пубертата позволили сделать вывод о непосредственном влиянии осложнений гестации, способов их лечения и сроков родоразрешения на функциональное состояние гипофиза и половых желез мальчиков в возрасте 2 месяцев. В сыворотке крови младенцев мужского пола, рожденных после стандартного лечения угрожающего выкидыша, наблюдалось снижение общего Т в 1,3 раза (до  $1,26 \pm 0,05$  нг/мл) в сравнении с контрольными параметрами, с одновременным повышением уровня ЛГ в 1,4 раза (до  $4,75 \pm 0,13$  мМЕ/мл), что свидетельствовало о нарушении гипофизарно-гонадной регуляции, снижении функции тестикул и патологическом течении мини-пубертата в большей степени у недоношенных мальчиков. В то же время, на этом этапе работы было доказано отсутствие негативного влияния длительного применения препаратов прогестерона у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского

пола на синтез и секрецию гонадотропных гормонов и Т у новорожденных в период мини-пубертата, концентрация которых не имела статистических различий с нормативными данными. В связи с этим, всем беременным с осложненным течением гестации в I триместре мы рекомендуем при проведении ультразвукового скрининга при сроках 18-21 и 30-34 недели дополнительно оценивать состояние органов половой системы плода мужского пола, а маркером патологии мини-пупертата и возможных проблем репродуктивной функции в зрелом возрасте считать уменьшение объема яичек ниже нормативных данных ( $295,56 \pm 4,51 \text{ мм}^3$ ).

Полученные данные орхиметрии плодов мужского пола при сроке гестации 32-34 недели, а также результаты гормонального обследования этих мальчиков в возрасте 2 месяцев стали основой для разработки способа пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата по определению объема яичек плода (патент на изобретение № 2526268 от 20.08.2014 г.), который успешно используется в практической деятельности врачей Перинатальных центров г. Саратова.

Таким образом, представленные результаты исследования позволяют считать предложенную дифференцированную акушерскую тактику, основанную на длительном применении препаратов прогестерона (до 34 недель) после купирования симптомов угрожающего выкидыша, эффективной и безопасной, как для матери, так и для плода.

## ВЫВОДЫ

1. Риск преждевременных родов при вынашивании плода мужского пола увеличивается в 1,3 раза в сравнении с альтернативным плодом, при этом возрастает удельный вес очень ранних (в 1,3 раза) и ранних преждевременных родов (в 1,7 раза), что приводит к повышению частоты развития респираторного дистресс-синдрома новорожденного (в 1,8 раза), внутриутробной пневмонии (в 1,4 раза), гипоксически-геморрагического поражения центральной нервной системы (в 1,3 раза), увеличивая показатели перинатальной смертности среди недоношенных мальчиков до 82,4‰ (в 1,4 раза), а неонатальной – до 51,7‰ (в 1,5 раза).

2. Течение беременности при преждевременных родах плодом мужского пола в сравнении с плодом женского пола чаще осложняется угрожающим выкидышем (50,2% – в 1,5 раза), многоводием (16,1% – в 1,5 раза), истмико-цервикальной недостаточностью (6,7% – в 1,4 раза), преэклампсией (50,4% – в 1,8 раза), преждевременной отслойкой плаценты (5,8% – в 1,3 раза), антенатальной гибелью плода (4,6% – в 1,3 раза), преждевременным разрывом плодных оболочек (40,1% – в 1,3 раза), анемией (60,7% – в 1,5 раза) и острыми вирусными инфекциями (22,2% – в 1,4 раза).

3. Возникновение угрожающего выкидыша при вынашивании плода мужского пола приводит к плацентарной дисфункции с нарушением гормонального гомеостаза при сроках 30-34 недели: выявлено увеличение концентрации эстрадиола и кортизола (в 1,3 раза), с одновременным снижением прогестерона и тестостерона (в 1,3 раза), что отражается на сроках миграции яичек в

мошонку плода и способствует уменьшению объема тестикул, оказывая негативное влияние на течение мини-пубертата у мальчиков.

4. Течение беременности с плодом мужского пола после купирования симптомов угрожающего ее прерывания ассоциируется в период 30-34 недели с нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока (59,1%), задержкой роста плода (20,5%), истончением плаценты (20,45%) и преждевременным ее созреванием (18,2%), которые обусловлены формированием хронической (81,8%) и развитием острой (6,8%) плацентарной недостаточности.

5. Установлена прямая зависимость объема тестикул плода с концентрацией прогестерона ( $r=0,515$ ) и тестостерона ( $r=0,527$ ) в сыворотке крови беременных и обратная взаимосвязь с интенсивностью синтеза эстрадиола ( $r=-0,498$ ) и кортизола ( $r=-0,566$ ).

6. Использование стандартных подходов при лечении угрожающего выкидыша при вынашивании плода мужского пола повышает риск угрозы прерывания во II половине гестации (до 63,6%), истмико-цервикальной недостаточности (до 27,3%), преэклампсии (до 52,3%, в том числе тяжелой –15,9%), гестационной артериальной гипертензии (до 11,4%), задержки роста плода (до 20,4%), маловодия (до 9,1%), преждевременного разрыва плодных оболочек (до 40,9%), увеличивая частоту преждевременных родов до 63,6%, повышая заболеваемость новорожденных мальчиков, а также показатели перинатальной (до 22,7‰) и неонатальной (до 45,5‰) смертности.

7. Применение алгоритма дифференцированной акушерской тактики, основанной на длительном применении препаратов прогестерона (до 34 недель), у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола способствует эффективной и безопасной коррекции гормональных и гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод», снижает частоту хронической плацентарной недостаточности (в 15 раз) и преждевременных родов (в 10 раз), не оказывает влияния на этапы формирования и размеры половых органов плода, предотвращая тем самым нарушения гипофизарно-гонадной регуляции и функции тестикул у мальчиков.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. К факторам риска преждевременных родов, помимо отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и сопутствующей соматической патологии с превалированием очагов хронической инфекции, следует отнести: клинические проявления угрожающего выкидыша и мужской пол плода.
2. При возникновении клинических симптомов угрожающего прерывания беременности в I триместре необходимо в комплексе стандартных лечебных мероприятий, в соответствии с рекомендациями (Письмо Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482 «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения)»), назначение препаратов прогестерона (дидрогестерон – в дозе от 20 до 60 мг или микронизированный прогестерон – 200-600 мг, в зависимости от

клинических проявлений аборта и согласно инструкции) до срока выполнения первого ультразвукового скрининга. Не следует допускать на этом этапе снижения дозы гестагенов, на которой получен лечебный эффект.

3. В протокол ультразвукового скрининга при всех сроках гестации целесообразно включить определение половой принадлежности плода.
4. При верификации мужского пола плода по результатам I ультразвукового скрининга у беременных после перенесенного угрожающего выкидыша необходимо пролонгировать прием гестагенов до срока гестации 34 недели, используя препарат в минимальной поддерживающей дозе (дидрогестерон 20 мг или микронизированный прогестерон 200 мг). Также возможно увеличение дозы препаратов прогестерона в соответствии с инструкцией, при повторном появлении симптомов угрозы прерывания беременности.
5. Выполнение обследования в сроки II (18-21 недели) и III (30-34 недели) ультразвукового скрининга беременных должно сопровождаться дополнительной оценкой особенностей развития органов половой системы плода. У плодов мужского пола после завершения этапа миграции яичек в мошонку (32-34 недели) следует проводить орхиметрию, с определением объема тестикул для прогнозирования патологического течения мини-пубертата у мальчиков в неонатальном периоде.
  - ▮ Для вычисления объема тестикул плода использовать формулу:  $V=0,523 \times n \times c^2$ , где n, c – соответственно, длина и толщина яичка в мм, а 0,523 – постоянный коэффициент.
  - ▮ Определение длины яичка следует проводить в проекции, где гиперэхогенная полоска средостения яичка визуализируется по центру изображения. Перпендикулярно к центру полученной длинной оси вычисляется короткая ось, которая характеризует толщину яичка.
  - ▮ Снижение объема тестикул менее  $295,56 \text{ мм}^3$  – является маркером патологического течения мини-пубертата и требует дополнительного обследования мальчиков после рождения у профильных специалистов.
6. Применение алгоритма дифференцированной акушерской тактики, основанной на длительном применении препаратов прогестерона (до 34 недель) у беременных с угрожающим выкидышем и плодом мужского пола, позволяет снизить частоту хронической плацентарной недостаточности (в 15 раз) и преждевременных родов (в 10 раз), не оказывает негативного влияния на этапы формирования и размеры половых органов плода, предотвращая тем самым нарушения гипофизарно-гонадной регуляции и функции тестикул у мальчиков, что позволяет считать его эффективным и безопасным, как для матери, так и для плода.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Чехонацкая, М.Л. Ультразвуковая диагностика самопроизвольного выкидыша в первом триместре беременности (обзор) / М.Л. Чехонацкая, Л.К. Василевич, Е.А. Колесникова, Н.О. Петросян // **Саратовский научно-медицинский журнал**. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 652-656.
2. Мамедова, Г.Э. Взаимосвязь плацентоспецифических протеинов и маточной гемодинамики при угрожающих преждевременных родах / Г.Э. Мамедова, Н.Ф. Хворостухина, Д.А. Новичков, Н.Н. Степанова, А.А. Плеханов, Е.А. Колесникова // **Врач-аспирант**. – 2018. – Т. 88, № 3. – С. 72-78.
3. Чехонацкая, М.Л. Эхографическая оценка физиологического развития органов половой системы плодов мужского пола при физиологическом течении беременности / М.Л. Чехонацкая, Е.А. Колесникова, Н.Ф. Хворостухина, И.А. Чехонацкий, Д.А. Новичков, Н.Н. Степанова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28000> (дата обращения: 07.06.2019).
4. Хворостухина, Н.Ф. Влияние угрожающего аборта на функцию фето-плацентарного комплекса у беременных плодом мужского пола / Н.Ф. Хворостухина, Е.А. Колесникова, М.Л. Чехонацкая А.А. Плеханов // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 54-59.
5. Пат. 2526268 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/08. Способ пренатального прогнозирования патологического течения мини-пубертата у мальчиков / Чехонацкая М.Л., Попков В.М., Морозов Д.А., Болотова Н.В., Колесникова Е.А., Бондаренко Н.А.; заявитель и патентообладатель Чехонацкая М.Л. – 2013128338/14; заявл. 20.06.2013; опубл. 20.08.2014, Бюл. № 23. – 7 с.
6. Бондаренко, Н.А. Антенатальный онтогенез яичек плода / Н.А. Бондаренко, М.Л. Чехонацкая, Г.Н. Маслякова, Л.К. Василевич, Е.А. Колесникова, Т.В. Спиркина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 4. – С. 818-823.
7. Чехонацкая, М.Л. Влияние угрозы прерывания беременности на формирование яичек плода / М.Л. Чехонацкая, Е.А. Колесникова, Г.Н. Маслякова, Т.В. Спиркина, Л.К. Василевич // Сексуальное здоровье мужчины. Текущие интересы науки и здравоохранения: мат-лы Федерального конгресса с международным участием (Ростов-на-Дону, 26-27 сентября 2013 г.) / отв. ред. М.И. Коган. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2013. – С. 107-108.
8. Чехонацкая, М.Л. Развитие фетальных яичек при неосложненном течении беременности / М.Л. Чехонацкая, Е.А. Колесникова, Г.Н. Маслякова, Т.В. Спиркина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 62-64.
9. Колесникова, Е.А. Синтез стероидных гормонов у беременных с плодом мужского пола при осложненном течении гестации / Е.А. Колесникова, Н.Ф. Хворостухина, А.А. Плеханов, Д.А. Новичков // Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: мат-лы региональной научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 18-19 апреля 2019 г.) / отв. ред. С.В. Шлык. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2019. – С. 49-51.



**Список принятых сокращений**

- АГ** – артериальная гипертензия  
**ВЖК** – внутрижелудочковые кровоизлияния  
**ЗРП** – задержка роста плода  
**ИАЖ** – индекс амниотической жидкости  
**ИФА** – иммуноферментный анализ  
**ИЦН** – истмико-цервикальная недостаточность  
**К** – кортизол  
**КС** – кесарево сечение  
**КТГ** – кардиотокография  
**ЛГ** – лютеинизирующий гормон  
**НБ** – невынашивание беременности  
**П** – прогестерон  
**ПР** – преждевременные роды  
**ПРПО** – преждевременный разрыв плодных оболочек  
**ПСП** – преждевременное созревание плаценты  
**РДСН** – респираторный дистресс-синдром новорожденного  
**СДР** – синдром дыхательных расстройств  
**Т** – тестостерон  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**УПБ** – угроза прерывания беременности  
**ФПН** – фетоплацентарная недостаточность  
**ФСГ** – фолликулостимулирующий гормон  
**Э** – эстрадиол  
**IR** – индекс резистентности  
**PI** – пульсационный индекс  
**S/D** – систолодиастолическое отношение